MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ”NICOLAE TESTEMIȚANU”

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ”GRIGORE T. POPA” IAȘI

IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC DIN REPUBLICA MOLDOVA

TRATAT DE ONCOLOGIE

Coordonatori:
Prof.: Dumitru Sofroni
Nicolae Ghidirim
Lucian Miron

Conf.: Valentin Martalog
Tudor Rotaru

CHIȘINĂU • 2020

Lucrare consacrată
jubileului de 75 de ani
ai USMF "Nicolae Testemițanu"

CUVÂNT ÎNAINTE

Manualul de oncologie a apărut cu participarea colectivului Catedrei de oncologie, a Departamentului hematologie și a unor specialiști ai Institutului Oncologic din domeniul respectiv. Important este faptul că fiecare colaborator profesor, conferențiar sau asistent ai catedrei au prezentat capitole pentru manual în cunoștință de cauză – s-au axat pe tema, în care sunt mai competenți.

Un aport esențial îl reprezintă participarea savanților din România, membru al UE sub conducerea profesorului din Iași a Dlui Lucian Miron. Necesitatea apariției unei lucrări autohtone este faptul de a contribui la dezvoltarea și modernizarea studiilor la nivelul contemporan (ultimul manual al catedrei a fost editat în 1998 – autor profesorul Nicolae Ghidirim).

Pe parcursul anilor ce s-au scurs au apărut noi concepții referitor la etiopatogeneza, diagnosticul și tratamentul tumorilor maligne.

Manualul este constituit din 2 părți:

Prima parte – este consacrată istoricului, ipotezelor teoretice și practice ale tumorilor maligne, începând cu perioada antică a concepțiilor lui Hipocrate, a egiptenilor ce au devenit cunoscute în urma descoperirii papirusurilor de către Ebers și Smith. Urmează descrierea cunoștințelor în domeniul oncologiei de la începutul erei noastre cu elucidarea cauzelor apariției tumorilor maligne cu aprecierea unui salt produs în secolele 17, 18, 19 și, îndeosebi, ai secolului 20 și începutul mileniului 3.

Bazele științifice ale concepțiilor contemporane în etiopatogeneza cancerului încep cu invenția microscopului de către Leeuwenhoek. Fondatorii examenului histopatologic al tumorii sunt considerați Malpighi și Rudolf Virchow. Cel mai aproape suntem de cunoașterea cauzelor și mecanismelor transferării celulei sănătoase în malignă odată cu descoperirea ADN în anii 50 ai sec. 20 de către James Watson și Francis Crick și mai târziu a genelor oncogene și a genelor supresoare de tumoră (antioncogene) la baza transformării celulei în canceroasă.

În aspectul diagnosticului cancerului de asemenea au fost inventate și implementate noi metode cum ar fi: TC, RMN, USG, endolaparoscopia, și, desigur, determinarea markerilor tumorali, dezvoltarea noilor metode de tratament, astfel odată cu tratamentul chirurgical și radioterapic a făcut pași giganți în ale tratamentului oncologic cel cu administrarea de medicamente citostatice în dependență de stadiu, forma histologică și gradul de diferențiere a tumorii.

Au luat amploare metodele hormonoterapiei și imunoterapiei.

Partea a II-a – partea specială este constituită din 11 capitole pe fiecare localizare a tumorilor. Este foarte important faptul că fiecare capitol este prezentat de către specialiștii catedrei și oncologii, experiența cărora se bazează pe anumit domeniu: oncolog-gastrolog, pulmonolog, proctolog, oncourolog, oncoginecolog, mamolog, hematolog etc., deci, de către acei specialiști care cunosc mai bine domeniul respectiv.

Desigur, că și în cazul oncologiei un succes deosebit îi revine prevenției cancerului cu înlăturarea factorilor ce pot favoriza apariția unei tumori maligne și tratamentul stărilor precanceroase.

Un loc aparte aparține procesului de dispensarizare a bolnavilor oncologici ce se divizează în patru grupe clinice.

Tot materialul expus în manual se bazează pe propria experiență a colaboratorilor cu prezentarea surselor publicate în ultimii 5-10 ani.

Sperăm că manualul va servi drept izvorul principal de cunoaștere a stării contemporane în domeniul oncologiei.

Manualul este prevăzut pentru studenți, rezidenți și medicii tineri atât oncologi cât și cei din rețeaua generală.

Cu considerațiuni și succes
în cunoașterea mai profundă a
oncologiei contemporane.

Autorii de redacție:

Prof.: Dumitru Sofroni

Nicolae Ghidirim

Lucian Miron

Conf. Valentin Martalog

Tudor Rotaru

PREFAȚĂ

În acest an, când se sărbătorește jubileul de 75 de ani ai USMF ”Nicolae Testemițanu”, apare la Chișinău Tratatul de ONCOLOGIE, sub coordonarea prof. dr. Nicolae Ghidirim, Dumitru Sofroni, Lucian Miron, Valentin Martalog și Tudor Rotaru – eveniment editorial remarcabil pentru literatura medicală românească. Concepţia, organizarea şi publicarea unui asemenea tratat care acoperă toate aspectele patologiei oncologice demonstrează forţa comunităţii oncologice și chirurgicale românești contemporane.

Lucrarea de faţă este o oglindă a realizărilor în oncologie şi o sinteză a progreselor pe care acest domeniu l-a înregistrat în ultimii ani.

Pe parcursul a peste 860 pagini, tratatul, bine structurat în 28 capitole, reuneşte o largă colaborare naţională a oncologilor și chirurgilor de pe cele două maluri ale Prutului, realizând o unire simbolică pentru știință și pentru îngrijirea bolnavilor. Peste 35 de autori pun la dispoziţia specialiştilor cele mai noi date de patologie oncologică structurate în două mari părți: oncologie generală și specială. Experiența remarcabilă a unor specialiști renumiți în domeniu își pune amprenta asupra tratatului: Nicolae Ghidirim, Dumitru Sofroni, Rodica Anghel, Lucian Miron și Valentin Martalog.

Primul capitol, INTRODUCERE. ISTORIC. DEONTOLOGIE. ORGANIZAREA ŞI STRUCTURA ASISTENŢEI ONCOLOGICE ÎN REPUBLICA MOLDOVA semnat de Nicolae Ghidirim, Dumitru Sofroni, Lucian Miron și Valentin Martalog – colaboratorii Catedrei de oncologie a USMF ”Nicolae Testemițanu” care împlinește 75 de ani de la fondare, fapt care a determinat colectivul catedrei să consacre această lucrare acestui jubileu și 60 de ani de la fondarea Institutului Oncologic din Republica Moldova care reprezintă de asemenea un mare prestigiu, asigurând asistența oncologică în republică.

În capitolul II sunt explicate noțiunile epidemiologice de bază (epidemiologie observațională descriptivă, analitică și experimentală), riscuri, registru de cancer cu referire detaliată la EPIDEMIOLOGIA CANCERELOR UMANE, în lume și în Republica Moldova.

Capitolul III aduce în discuție datele acumulate până în prezent, unele controversate privind ETIOPATOGENIA CANCERULUI. FACTORII EXOGENI ȘI ENDOGENI, fiind semnat de cei mai avizați specialiști în domeniu (Nicolae Ghidirim, Dumitru Sofroni, Lucian Miron, Simona Volovăț, Valentin Martalog, Rodica Anghel).

Cele mai noi date referitoare la PRINCIPIILE DE BIOLOGIE TUMORALĂ sunt prezentate de recunoscutul oncolog din Iași Lucian Miron în capitolul IV.

Capitolul V abordează DIAGNOSTICUL ONCOLOGIC (Dumitru Sofroni, Lucian Miron, Nicolae Ghidirim), iar capitolul VI MARKERII TUMORALI (Gafton Bogdan, Miron Lucian).

SINDROAMELE PARANEOPLAZICE sunt dificil de diagnosticat dar prezintă un interes practic major deoarece permit: depistarea unui cancer într-un stadiu precoce,

deci curabil. Recunoaşterea sindroamelor paraneoplazice este importantă, motiv pentru care este bine dezvoltată în următorul capitol (Lucian Miron).

Chirurgul oncolog este un membru-cheie al echipei pluridisciplinare de management a pacientului oncologic care posedă cunoştinţe de biologie tumorală, istorie naturală a cancerelor, cunoştinţe conexe de oncologie medicală şi radioterapie. Chirurgia este o modalitate esenţială de tratament loco-regional al tumorilor solide, parte integrată a terapiei multidisciplinare a majorităţii pacienţilor, ea având 5 scopuri: diagnostic, stadializare, profilaxie, curativ și uneori doar paleație.

PRINCIPIILE CHIRURGIEI ONCOLOGICE (Nicolae Ghidirim, Dumitru Sofroni, Miron Lucian, Valentin Martalog) sunt perfect expuse în capitolul VIII.

RADIOTERAPIA este disciplina specializată în utilizarea terapeutică a radiaţiilor ca modalitate de control loco-regional al cancerului. PRINCIPIILE ȘI INDICAȚIILE RADIOTERAPIEI sunt analizate în capitolul IX (Lucian Miron, Marinca Mihai, Dumitru Sofroni, Nicolae Ghidirim).

Tratamentele sistemice ce pot controla evoluția cancerului (chimioterapia, hormonoterapia, terapiile biologice şi imunoterapia) au înregistrat progrese evidente în ultimii ani. În capitolul X sunt prezentate caracteristicile individuale ale agenţilor citostatici (clasa farmacologică, mecanismul de acţiune, forma de prezentare, dozajul, calea de administrare, farmacocinetica, interacţiunile medicamentoase, indicaţiile metabolice şi profilul de toxicitate) în cadrul PRINCIPIILE ŞI INDICAŢIILE CHIMIOTERAPIEI ANTINEOPLAZICE (Lucian Miron, Nadejda Corobcean).

Următorele capitole dezvoltă pe larg cu date actualizate: TERAPIILE MOLECULARE ŢINTITE (Lucian Miron, Simona Volovăț), HORMONOTERAPIA ÎN CANCER (Lucian Miron, Teodora Alexa-Stratulat, DumitruSofron, Lilia Bacalîm), IMUNOLOGIA ȘI IMUNOTERAPIA CANCERELOR (Lucian Miron, Ionuţ-Gabriel Funinghina, Dumitru Sofroni),

Capitolul XIV este dedicat TRATAMENTE PALIATIVE ÎN ONCOLOGIE (Nicolae Ghidirim, Dumitru Sofroni, Lucian Miron, Teodora Alexa-Stratulat, Valentin Martalog) care vizează patru dimensiuni: fizic, psihologic (emoţional), social (relaţional şi logistic) şi spiritual/existenţial. Scopurile tratamentelor paliative sunt: controlul simptomelor şi maximalizarea calităţii vieţii.

Ultimele trei capitole ale părții generale tratează trei subiecte importante în practica oncologică: RĂSPUNSUL LA TRATAMENT ȘI MONITORIZAREA PACIENTULUI ONCOLOGIC (Bogdan Gafton, Lucian Miron, Dumitru Sofroni, Valentin Martalog, Nicolae Ghidirim); PRINCIPIILE ŞI METODOLOGIA TRIALURILOR CLINICE ÎN ONCOLOGIE (Teodora Alexa-Stratulat, Lucian Miron, Dumitru Sofroni, Nicolae Ghidirim); METODELE ENDOLAPAROSCOPICE DE

DIAGNOSTIC ŞI OPERAŢIILE MINIINVAZIVE ÎN TUMORILE MALIGNE (Victor Șchiopu, Patricia Ghidirim, Vitalie Godoroja).

Primul capitol al părții speciale abordează TUMORILE MALIGNE CUTANATE (Ion Mereuţă, Veronica Şveţ).

Un capitol important, amplu dezvoltat, este capitolul II dedicat TUMORILOR REGIUNII CAPULUI ŞI GÂTULUI (cancer de buză, de limbă, cancerul cavității bucale, glande salivare, faringe, laringe, tiroidă, orbită, anexe, glob ocular) (Andrei Țîbîrnă), unde recunoaștem școala academicianului Gheorghe Țîbîrnă care a abordat chirurgical cu frumoase rezultate acest domeniu extrem de dificil al oncologiei chirurgicale, autor a unor tratate magistrale în domeniu.

Capitolul III abordează un cancer frecvent - CANCERUL GLANDEI MAMARE (Sofroni Larisa, Bacalîm Lilia, Chilaru Simona, Odobescu Oxana).

Următoarele capitole prezintă malignitățile intratoracice. Un capitol important, amplu dezvoltat, este capitolul capitolul IV - CANCERUL BRONHOPULMONAR (Valentin Martalog, Corneliu Prepeliță, Sergiu Brenișter), urmat de cancerul esofagian și tumorile mediastinale, în care se prezintă date noi privind: epidemiologie și etiopatogenie, clinica, imagistica și stadializare, anatomia patologică și tratamentul complex multidisciplinar.

Cea mai frumoasă parte a tratatului este dedicată malignităților intraabdominale: cancerul gastric, tumorile hepatice, duodenopancreatice (Ghidirim Nicolae, Șchiopu Victor, Corobcean Nadejda, Antoci Lilian, Vitalie Godoroja) și retroperitoneale. Un capitol complex (capitolul VII), care captează cititorul prin noutatea informaţiilor oferite, se referă la CANCERUL COLORECTAL (Ștepa Serghei, Ghervas Vadim, Pârțac Maria).

Următoarele capitole abordează CANCERUL RENAL (Duda Boris, Popescu Constantin, Mustea Anatol), al vezicii urinare, CANCERUL DE PROSTATĂ (Popescu Constantin, Duda Boris, Mustea Anatol, Draguța Ilarion, Piterschii Alexandru), testicular și penian.

Urmează malignitățile ginecologice. Capitolul IX abordează CANCERUL ENDOMETRIAL este dezbătută problema ”Cancerul și Sarcina”, COLUL UTERIN (Sofroni Dumitru, Cucieru Cristina), CANCERUL OVARIAN, VAGIN, TROMPĂ (Rotaru Tudor). TUMORILE TROFOBLASTICE, VULVĂ (Neonelia Casian, Mariana Vîrlan și Veronica Ciobanu).

Capitolul X abordează TUMORILE ȚESUTURILOR MOI (Ion Mereuţă, Veronica Şveţ), tumorile osoase.

Ultimul capitol al părții speciale este dedicat HEMOBLASTOZELOR (Robu Maria, Musteață Larisa, Musteață Vasile, Buruiană Sanda și Tomacinschi Victor).

Menţionez şi apreciez, în mod deosebit, stilul conceptual ştiinţific, aspectul redacţional modern, utilizarea terminologiei şi conceptelor actuale privind mecanismele

patogenice, confruntarea cu o bibliografie recentă şi amplă din literatura de specialitate mondială, pe care autorii au invocat-o în argumentarea diverselor atitudini terapeutice complexe în oncologie.

Cartea este un ghid util, flexibil care sugerează modul modern şi performant în care trebuie abordate, atât clinic cât şi paraclinic, cazurile oncologice şi incită pe cei interesaţi la menţinerea permanentă a contactului cu datele recente din literatură. Recomandările autorilor au la bază o experienţă vastă şi dovezi ştiinţifice argumentate.

Lucrarea îşi va găsi, de bună seamă, locul pe masa de studiu a tuturor celor care, indiferent de specialitate şi gradul profesional, sunt interesaţi să asimileze stadiul actual al cunoştinţelor în oncologie.

Tratatul, bazat pe o bogată experienţă românească şi pe studiul unei bibliografii recente exhaustive este uşor de parcurs datorită stilului concis, ordonat, clar şi tehnoredactării moderne. Iconografia foarte bogată, de bună calitate conferă lucrării un caracter academic.

Condiţia grafică excelentă face cinste Editurii care va tipări acest volum. Tratatul se adresează medicilor rezidenţi, specialişti şi primari de oncologie şi chirurgie oncologică, ORL, OMF, chirurgie toracică, abdominală și membre, dar şi rezidenţilor, medicilor specialişti din domeniile înrudite.

Apariţia acestui tratat enciclopedic, cel mai complet şi actualizat din literatura românească, reprezintă un eveniment editorial deosebit, iar editorii, cunoscuți pentru înaltul lor profesionalism, pentru pasiunea şi perseverenţa pe care le pune în tot ceea ce realizează, face parte din rara categorie a acelor oameni care coagulează o echipă, constituind fermentul și motorul mersului înainte. Este de fapt piatra ce lipsea din edificiul literaturii oncochirurgicale din Republica Moldova, tratatul generației actuale de oncologi și chirurgi dedicat generației viitoare, este încununarea activității unei școli și a unor instituții din domeniul oncologiei, care va rămâne în conștiința oamenilor. Cu admirație pot să afirm CARTE FRUMOASĂ – CINSTE CUI TE-A SCRIS.

Prof. em. dr. Eugen Târcoveanu, membru titular al Academiei de Științe Medicale din România și Republica Moldova, DHC al Universității de Stat ”Nicolae Testimițeanu” Chișinău.

AUTORII:

1. Sofroni Dumitru, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
   șef catedră de Oncologie a USMF ”Nicolae Testemițanu”
2. Ghidirim Nicolae, dr. hab. șt. med., prof. univ.
3. Miron Lucian, dr. hab. șt. med., prof. univ.
4. Sofroni Larisa, dr. hab. șt. med., prof. cercet.
5. Mereuță Ion, dr. hab. șt. med., prof. univ.
6. Martalog Valentin, dr. șt. med., conf. univ.
7. Rotaru Tudor, dr. șt. med., conf. univ.
8. Corobcean Nadejda, dr. șt. med., conf. univ.
9. Țîbîrnă Andrei, dr. șt. med., conf. univ.
10. Robu Maria, dr. șt. med., conf. univ.
11. Musteață Larisa, dr. șt. med., conf. univ.
12. Musteață Vasile, dr. șt. med., conf. univ.
13. Buruiană Sanda, dr. șt. med., conf. univ.
14. Ștepa Serghei, dr. șt. med., conf. univ.
15. Popescu Constantin, dr. șt. med., asist. univ.
16. Odobescu Oxana, asist. univ.
17. Bacalîm Lilia, asist. univ.
18. Cucieru Cristina, asist. univ.
19. Vîrlan Mariana, asist. univ.
20. Șveț Veronica, asist. univ.
21. Șchiopu Victor, asist. univ.
22. Tomacinschi Victor, asist. univ.
23. Duda Boris, dr. șt. med., oncourolog
24. Mustea Anatol, dr. șt. med., oncourolog
25. Chiaburu Simona, dr. șt. med., mamolog
26. Ceban Veronica, dr. șt. med., oncoginecolog
27. Casian Neonelia, dr. șt. med., oncoginecolog
28. Draguța Ilarion, oncourolog
29. Piterschi Alexandru, oncourolog

RECENZIE

la manualul**: "Tratat de oncologie"** a colectivului Catedrei de oncologie a USMF "Nicolae Testemițanu"

Luând cunoștință de conținutul manualului, trebuie să accentuez faptul că am rămas surprins de volumul laborios al lucrării.

Este constituit din 2 părți: prima parte - Oncologie generală - consacrată istoricului, etapelor de dezvoltare a oncologiei, Etiopatogenezei tumorilor maligne cu descrierea factorilor externi și interni (cancerogeni) care pot favoriza apariția cancerului. Este prezentată oncogeneza și transformarea celulei sănătoase în malignă pe înțelesul cititorului. Un capitol aparte este consacrat biologiei celulei tumorale. Foarte clar este prezentată concepția transformării celulei sănătoase în malignă conform procesului de mutație cu acțiunea factorilor de malignizare în detectarea ADN-ului.

Este clar demonstrat rolul oncogenelor și antioncogenelor, prezentate cu denumirea contemporană a unora sau celorlalte.

Pe lângă factorii externi fizici și chimici, a celor interni (hormonali și imunologici) sunt elucidați și factorii ereditari, care joacă un rol important în apariția tumorilor moștenite de la părinți și bunici.

Totodată sunt descrise metodele de diagnostic, radioimagistic, endolaparoscopic, histopatologic și determinarea markerilor tumorali sunt prezentați pentru fiecare tumoră – concret.

La fel sunt descrise metodele contemporane de tratament: chirurgical, chimio-radioterapic, imuno-hormonoterapic, tratamentul combinat și complex, metodele neoadjuvante și adjuvante.

Tratamentul paliativ în stadiile depășite ale procesului tumoral. La sfârșitul primei părți este prezentată prevenția primară, secundară și terțiară a cancerului.

Partea a II-a a manualului este consacrată diagnosticului și tratamentului conform sediului tumorilor. Cel mai important fapt al părții a II-a este acel moment că fiecare capitol este prezentat de către specialiștii în domeniu după localizări: gastrologi, toracaliști, mamologi, oncourologi, oncoginecologi, proctologi, hematologi în tratamentul hemoblastozelor cu prezentarea surselor de ultimii 5-10 ani.

Încă un moment important este participarea oncologilor din România.

În baza celor descrise mai sus, consider că manualul multașteptat este binevenit și va servi drept sursă principală pentru studenți, rezidenți și medici.

Profesor universitar,
dr. hab. șt. med. Nicodim Belev

REFERINȚĂ

Apariția manualului autohton de oncologie după o așteptare de peste 20 de ani din 1998 al profesorului Nicolae Ghidirim, este o lucrare bazată pe acumularea experienței practice a întregului colectiv al Catedrei de oncologie a USMF ”Nicolae Testemițanu”, va prezenta concepțiile contemporane despre dezvoltarea cancerului.

Tratatul de oncologie este constituit din 2 părți: prima parte sub denumirea de oncologie generală și a doua este consacrată diagnosticului și tratamentului tumorilor conform sediului localizării cancerului.

În prima parte a oncologiei generale autorii desfășoară o informație amplă a istoricului dezvoltării oncologiei cu descrierea concepțiilor începând cu papirusurile egiptene descoperite de către Ebers și Smith, care conțin unele cunoștințe ce depășesc o vechime de peste 4-5 mii de ani și a lui Hipocrate cu o vechime de peste 3 mii de ani, când au fost descrise primele tumori de sân, ale oaselor și alte localizări.

În apariția diferitor tumori sunt descriși factorii externi, interni și ereditari. Este bine prezentat tabloul oncogenezei și transformării celulei sănătoase în malignă.

Nivelul cunoștințelor contemporane în etiopatogeneza cancerului începe cu studiile histopatologice ale lui Rudolf Virchow.

Saltul principal în studierea cauzelor de apariție a tumorilor maligne este bazat pe descoperirea ADN-ului prin anii 50 ai sec. 20.

La ora actuală este binecunoscut faptul că apariția cancerului este mutația genetică.

Se cunoaște un număr mare de oncogene stimulatorii proliferative a celulei și genele supresoare de creștere a tumorii (antioncogenele).

Principalul moment de declanșare a transformării celulei sănătoase în malignă este dereglarea echilibrului oncogene/antioncogene în afară de constatarea cauzelor apariției tumorilor în prima parte a tratatului sunt prezentate metodele principale de diagnostic (USG, CT, RMN, endoscopie, ex. histopatologice, determinarea markerilor tumorali etc.) și tratament.

A doua parte – partea specială este consacrată descrierii tumorilor cu etiopatogeneza, metodelor de diagnostic și tratament al tumorilor conform sediului cancerului. Important este faptul că fiecare capitol din partea a 2-a este prezentat și descris de către specialiștii catedrei și oncologii, experiența cărora se bazează pe anumit domeniu: oncolog-gastrologi, pulmonologi, proctologi, oncourologi, oncoginecologi, mamologi, hematologi etc., deci, de către acei specialiști care cunosc mai bine domeniul respectiv.

De asemenea este îmbucurător faptul că în colectivul tratatului participă și specialiști – oncologi din România sub conducerea profesorului universitar – Lucian Miron.

În încheiere consider că tratatul este gata pentru prezentare la editură.

Profesor universitar,
dr. hab. șt. med. Sergiu Ungureanu

CUPRINS

PARTEA I. ONCOLOGIE GENERALĂ 14

CAPITOLUL I – **Introducere. Istoric. Deontologie. Organizarea şi structura asistenţei oncologice în Republica Moldova** 15

CAPITOLUL II – **Epidemiologia cancerelor umane** 20

CAPITOLUL III – **Etiopatogenia cancerului. Factorii exogeni și endogeni** 36

CAPITOLUL IV – **Principii de biologie tumorală** 48

CAPITOLUL V – **Diagnosticul oncologic** 78

CAPITOLUL VI – **Markerii tumorali** 86

CAPITOLUL VII – **Sindroamele paraneoplazice (SP)** 96

CAPITOLUL VIII – **Principiile chirurgiei oncologice** 122

CAPITOLUL IX – **Principiile și indicațiile radioterapiei** 142

CAPITOLUL X – **Principiile şi indicaţiile chimioterapiei antineoplazice** 158

CAPITOLUL XI - **Terapiile moleculare ţintite** 196

CAPITOLUL XII – **Hormonoterapia cancerelor** 222

CAPITOLUL XIII – **Imunologia și imunoterapia cancerelor** 240

CAPITOLUL XIV – **Tratamente paliative în oncologie** 280

CAPITOLUL XV – **Răspunsul la tratament și monitorizarea pacientului oncologic** 312

CAPITOLUL XVI – **Principiile şi metodologia trialurilor clinice în oncologie** 322

CAPITOLUL XVII – **Metodele endolaparoscopice de diagnostic și operațiile miniinvazive în tumorile maligne** 334

PARTEA II. ONCOLOGIE SPECIALĂ 344

CAPITOLUL I - **Tumorile pielii** 345

1.1. Tumorile maligne cutanate 345

1.2. Melanomul malign 366

CAPITOLUL II **– Tumorile regiunii capului şi gâtului** 380

2.1. Cancerul buzei inferioare 380

2.2. Cancerul lingual 390

2.3. Cancerul mucoasei cavităţii bucale 396
2.4. Cancerul mandibular 402
2.5. Tumorile glandelor salivare 406
2.6. Tumorile maligne ale nazofaringelui 412
2.7. Tumorile maligne ale orofaringelui 419
2.8. Cancerul hipofaringelui 427
2.9. Cancerul laringian 431
2.10. Cancerul glandei tiroide 439
2.11. Tumorile orbitei și ale anexelor 452
2.12. Cancerele globului ocular 458
2.13. Retinoblastomul 462
CAPITOLUL III – **Cancerul glandei mamare** 467
CAPITOLUL IV – **Tumorile cavității toracice** 506
4.1. Cancerul bronhopulmonar 506
4.2. Cancerul esofagian 541
4.3. Tumorile mediastinului 552
CAPITOLUL V – **Tumorile tractului gastrointestinal** 563
5.1. Cancerul gastric 563
5.2. Cancerul hepatic primar 582
5.3. Cancerul zonei pancreatoduodenale (ZPD) 612
CAPITOLUL VI – **Tumorile retroperitoneale primitive** 650
CAPITOLUL VII – **Cancerul colorectal** 662
CAPITOLUL VIII – **Oncourologia** 692
8.1. Cancerul renal 692
8.2. Cancerul vezicii urinare (CVU) 712
8.3. Cancerul de prostată (CP) 731
8.4. Cancerul testicular (CT) (C62) 752
8.5. Cancerul penian (CP) (C60) 767

CAPITOLUL IX – **Oncoginecologie** 777

9.1. Cancerul cervical 777

9.2. Cancerul endometrial 815

9.3. Cancerul și sarcina 843

9.4. Cancerul de col uterin și sarcina 854

9.5. Cancerul endometrial și sarcina 859

9.6. Cancerul ovarian și sarcina 860

9.7. Cancerul mamar și sarcina 864

9.8. Cancerul ovarian 872

9.9. Cancerul trompelor uterine 894

9.10. Cancerul vaginului 907

9.11. Neoplasmele trofoblastice gestaţionale 917

9.12. Tumorile maligne vulvare 926

CAPITOLUL X – **Tumorile aparatului locomotor** 937

10.1. Tumorile țesuturilor moi 937

10.2. Tumori osoase 951

CAPITOLUL XI – **Hemoblastozele** 965

11.1. Hemopatiile maligne 965

11.2. Leucemia limfocitară cronică 978

11.3. Leucemia mieloidă cronică 988

11.4. Mielofirboza idiopatică (primară) 998

11.5. Limfomul Hodgkin 1006

11.6. Limfoame non Hodgkin 1013

11.7. Mielom multiplu 1024

PARTEA I

ONCOLOGIA GENERALĂ

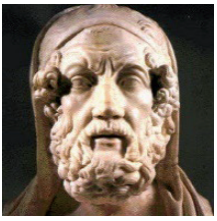
CAPITOLUL

I

INTRODUCERE. SCURT ISTORIC. DEONTOLOGIE. ORGANIZAREA ŞI STRUCTURA ASISTENŢEI ONCOLOGICE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Nicolae Ghidirim, Dumitru Sofroni, Lucian Miron, Valentin Martalog

Introducere. Patologiile oncologice există de când există specia umană. Primele comunicări despre tumori au apărut doar acum câteva mii de ani (3-5) Î.Hr. Astfel, în *Papirusul Egiptean* scris în anii 3000-1500 Î.Hr., descoperit de *Edwin Smith* în 1862, întâlnim cea mai veche descriere a cancerelor umane (8 cazuri de tumori mamare).



Oncologia este ramura medicinei care se ocupă cu studiul şi cu tratamentul tumorilor maligne.

Cuvântul *cancer* derivă din grecescul *karkinos* (rac, crab), menţionat în scrierile lui Hipocrate din Kos (460-375 î.C.), şi din latinescul *cancrum* preluat de către Galenus din lucrările lui Hipocrate.

Galenus din Pergam (129-199 e.n.) face primele tentative de clasificare a cancerului, astfel formele ulcerate le numește *karkinos,* iar cele solide *solide - karkinomas.*

Odată cu invenția microscopului de către Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723) începe epoca investigațiilor histologice, baza cărora a pus-o Marcello Malpighi (1628-1694), și o perioadă nouă în cercetarea cancerului.

Marcello Malpighi (1628-1694)

Un salt enorm în studierea și formularea concepțiilor de dezvoltare a tumorilor maligne are loc în secolul XIX, care este rezultatul descoperirii razelor X de către **Röntgen** în 1895 și a radiumului de către soții Curie (Piere și Maria Sclodovscaia) în 1898. Datorită acestor descoperiri încep investigațiile radiologice în cancer și tratamentul lui prin metoda radioterapică.

Concepţiile moderne asupra histogenezei cancerului au fost formulate de către Rudolf Virchow care a pus bazele investigațiilor morfopatologice, fără de care nu începe nici o metodă de tratament. Acum 150-200 de ani metoda principală de tratament în oncologie era cea chirurgicală. Radioterapia se aplica din 1920, iar chimioterapia din 1945.

În ultimii ani se bucură de succes terapiile moleculare care vizează alterări tumorale ce stau la baza carcinogenezei. O nouă generaţie de medicaţii, anticorpi monoclonali şi molecule mici care ţintesc receptori specifici şi căi de semnal biologic esenţiale pentru supravieţuirea şi evoluția celulei maligne, au revoluționat tratamentul unor cancere şi au redat speranţa multor pacienţi. Nici una dintre terapiile cancerului nu a generat în ultimii ani un entuziasm mai mare decât imunoterapia. A fost nevoie de decenii de studii pentu ca în urmă cu 2-3 ani să asistăm la introducerea spectaculoasă a unor agenţi eficienţi imunoterapici în neoplazii precum melanomul malign, cancerele bronhopulmonare sau hemopatiile maligne.

Tratamentul personalizat al cancerului nu este un concept nou, dar aplicarea sa a fost accelerată de o mai bună înţelegere a biologiei tumorale. Cunoaşterea aprofundată a cancerului la nivel genomic, asociată cu disponibilitatea tot mai largă a noilor tehnolgii care să investigheze genomul, transriptomul, proteomul şi alte aspecte privind tumora şi micromediul tumoral, au deschis noi paradigme de management şi au permis o mai bună cunoaştere a profilului molecular tumoral, contribuind la rafinarea prognosticului şi a deciziilor terapeutice. Tratamentul multor cancere s-a schimbat aproape dramatic! Cancerele mamare, bronhopulmonare, colorectale, limfoamele, renale şi melanomul sunt elocvente exemple în acest sens!

Aspectul multidisciplinar al cancerului, pe lângă conceptul clasic, a devenit tot mai important odată cu înţelegerea biologiei şi genomicii diferitor malignităţi. De aici importanţa educaţiei şi comunicării între membrii echipei pluridisciplinare. Astăzi, tot mai mulţi pacienţi supravieţuiesc cancerul și necesită îngrijiri medicale şi suportive pentru alinarea efectelor secundare terapiilor pentru a reveni la viaţa normală. În prezent, cancerul nu se tratează numai în funcţie de subtipul histologic sau de stadiul bolii. În era *medicinei de precizie*, tratamentele sunt selectate şi desfăşurate pe baza profilului genomic al fiecărui pacient şi al fiecărei tumori!

Drept urmare, mai bine efectele adverse ale terapiilor anticanceroase până la stadiul în care numeroşi pacienţi îşi pot continua activitatea zilnică în timpul tratamentului. Pacienţii sunt trataţi de specialişti oncologi înarmaţi cu experienţă şi expertiză în practica oncologei și acceptă să participe în studii clinice care oferă noi speranţe de viaţă! Progresele au continuat nu numai în domeniul terapiilor sistemice, dar şi în chirurgie, şi în radioterapie pe care am învăţat să le folosim într-o modalitate mai bună! Terapiile paliative au devenit în totalitate acceptate şi din ce în ce mai disponibile pretutindeni. Rezultatul s-a concretizat în creșterea speranței de viață a unui număr tot mai mare de pacienţi.

La ora actuală există o gamă largă de metode terapeutice ale tumorilor maligne:

- chirurgicală (radicală și paliativă);
- radioterapică (neoadjuvantă și adjuvantă);
- chimioterapică cu citostatice (neoadjuvantă și adjuvantă);
- hormonoterapică (neoadjuvantă și adjuvantă) și de substiție;
- imunoterapică;
- terapia medicamentoasă țintită cu anticorpi monoclonali;
- laseroterapia etc.

Istoricul oncologiei. Organizarea şi structura asistenţei oncologice în Republica Moldova

Prima instituţie oncologică în arealul românesc Institutul Oncologic din Cluj-Napoca, a fost fondat în 1929 de către Ion Moldovan.

Dezvoltarea serviciului oncologic în Moldova începe cu anul 1950, când în oraşul Chişinău, a fost deschis Dispensarul Oncologic de către Ipatie Sorocean.

În 1960, pe baza Dispensarului, este fondat Institutul Oncologic de Cercetări Ştiinţifice, cu 2 secţii (chirurgie şi radioterapie).

Fondatori ai Institutului sunt consideraţi: P. P. Hohlov, V. S. Crivoşeev, G. B. Honelidze – primul director al Institutului.

Catedra de Oncologie a fost organizată de către profesorul V. D. Pavliuc în 1976, iar cea de hematologie în 1991 de către profesorul I. F. Corcimaru.

Organizarea şi structura asistenţei oncologice din Moldova

Instituţiile de coordonare metodologică, de studii ştiinţifice şi de asistenţă oncologică specializată şi calificare înaltă sunt Institutul Oncologic şi Catedra de oncologie a USMF "Nicolae Testemiţanu".

Instruirea studenţilor din anul IV, a rezidenţilor oncologi şi de la ciclurile conexe, reciclarea oncologilor şi altor categorii din reţeaua generală se efectuează în cadrul Catedrei de oncologie.

În fiecare raion funcţionează un cabinet oncologic, unde activează oncologul raional – coordonatorul activităţii oncologice la nivel de raion.

Obiectivele de bază ale asistenţei oncologice:

1. Organizarea serviciului pentru depistarea activă a bolnavilor în stadiile preclinice şi precoce prin efectuarea inspecţiilor profilactice ale grupurilor mari de populaţie, în special ale celor cu risc înalt de îmbolnăvire. În acest scop sunt folosite metode moderne de investigaţii (Ro-logice, endoscopice, histologice, citoscopice, USG, tomografia computerizată s.a.).
2. Organizarea tratamentului calificat şi profesionist al bolnavilor cu diagnostic tumoral confirmat. La ora actuală, un procent mare de bolnavi oncologici se tratează în instituţiile de profil general (circa 25-30%), unde nu pot dispune de un tratament specializat.
3. Perfecţionarea sistemului de înregistrare a incidenţei cancerului şi mortalităţii oncologice prin trecerea la prelucrarea computerizată centralizată a datelor.

Principala sarcină a serviciului oncologic este dispensarizarea bolnavilor fie cu tumori maligne, fie cu tumori benigne.

Pentru efectuarea dispensarizării, toţi bolnavii sunt divizaţi în următoarele grupe clinice:

- Grupa 1a – bolnavii cu suspecţie la boli oncologice (bolnavii din această grupă trebuie examinaţi, investigaţi şi pe parcursul a 10 zile diagnosticul de cancer trebuie confirmat sau infirmat).
- Grupa 1b – bolnavii cu stări precanceroase (tumori benigne, diferite boli inflamatorii cronice, sindroame precanceroase genetice şi imunobiologice). Bolnavii necesită un tratament etiopatogenetic pentru a exclude malignizarea maladiilor precanceroase.
- Grupa II – bolnavii cu tumori maligne, care necesită un tratament special (radio-chimio-hormono-imunoterapie etc.).
- Grupa II a – bolnavii cu tumori maligne, care pot fi expuşi unui tratament radical (chirurgical, radioterapic, asociat, complex).
- Grupa III – bolnavii care au suportat un tratament radical (practic consideraţi sănătoşi în momentul examinării).
- Grupa IV – bolnavii cu tumori maligne în stadii depăşite, cărora le este indicată o terapie simptomatică.

Pentru bolnavii din grupa a IV-a se completează protocoale cu indicarea cauzelor depistării tardive a tumorii:

1. Greşeli de diagnostic (clinice, radiologice, endoscopice, histologice).
2. Investigaţii incomplete.
3. Investigaţii nemotivat tergiversate.
4. Evoluţia ocultă, asimptomatică a bolii.
5. Adresarea tardivă a bolnavului.

La circa 60-70% dintre bolnavi, de diagnostirea tardivă a tumorii sunt incriminate primele 3 cauze, de aceea se impune o vigilenţă sporită din partea medicilor, îndeosebi a celor din reţeaua generală.

Deontologia oncologică

Deontologia (de la gr. *deon* - datorie și *logos* - știință), prevede atitudinea și relațiile medic – bolnav, asistentă – bolnav, medic – medic, medic – asistent. Practica a demonstrat că este necesară o schimbare a atitudinii atât a medicilor, cât şi a publicului printr-o educaţie oncologică bine dirijată.

Bibliografie

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF. SEER cancer statistics review, 1975–2013. Bethesda, National Cancer Institute; 2015.
2. Stephens FO, Reinhard Aigner K. What Is Malignancy? In: Basics of Oncology. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 3–16.
3. Capasso A, Wong K, Eckhardt Sg. Biology of normal and tumour cells (Self-suficiency and insensitivity to anti proliferative signals, apoptosis, limitless replicative potential). In: Giampaolo T, Sessa C, Scarpa A, Banerjee S, editors. ESMO Handbook of translational research. Second. ESMO Handbook Series; 2015. p. 12–27.
4. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of cancer: an organizing principle for cancer medicine. In: DeVita J, Lawrence T, Rosenberg S, editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Wolters Kluwer; 2015. p. 24–44.
5. Dellaire G, Arceci R. Chapter 1 – Historical Perspective and Current Challenges of Cancer Genomics. In: Dellaire G, Berman J, Arceci R, editors. Cancer Genomics. Elsevier; 2014. p. 3–10.

CAPITOLUL

II

EPIDEMIOLOGIA CANCERELOR UMANE

Dumitru Sofroni, Nicolae Ghidirim, Lucian Miron, Valentin Martalog

Epidemiologia este domeniul care studiază frecvenţa, distribuţia (în funcţie de gen, vârstă, profesie, spaţiu, timp etc.) şi determinanţii cancerului (cauze, factori de risc individuali şi colectivi, condiţii de răspândire) în populaţia umană. Această definiţie este aplicabilă și altor patologii umane.

Epidemiologia se axează pe studiul evenimentelor care apar în diverse populaţii şi nu la nivel individual. Interesul epidemiologiei în identificarea precursorilor diverselor afecţiuni oncologice (ex. neoplazia cervicală intra - epitelială – precursor al cancerului de col uterin, gastrita atrofică – precursor al cancerului gastric) confirmă importanţa acesteia în prevenţia şi controlul bolilor prin dezvoltarea programelor de screening, studierea distribuţiei bolilor într-o populație, furnizarea de informatii despre etiologia acestora şi determinarea riscului.

Epidemiologia s-a dezvoltat iniţial în legătură cu bolile infecţioase şi abia ulterior cu cele cronice. Deşi epidemiologia cancerului nu este o ştiinţă nouă, la maturitate a ajuns doar în a doua jumătate a sec. XX, când incidența și mortalitatea prin boli infecţioase (*ex*. tuberculoza) a înregistrat un declin, iar dezvoltarea de noi mijloace de comunicare şi statistice, centralizarea evidenţelor globale, a făcut posibil studiul incidenţei şi mortalităţii prin cancer.

Primele constatări epidemiologice despre tumorile maligne au aparţinut clinicienilor. De exemplu, B. Ramazzini (1713) lega frecvenţa crescută a cancerului mamar la călugăriţe, de celibat; medicul englez P. Pott (1775) a constatat apariţia mai frecventă a cancerului scrotului la tinerii hornari, iar R. Stern (1844) publică un raport referitor la cancerul uterin şi mamar în Verona, arătând relaţia dintre starea maritală şi boală. Odată cu dezvoltarea industriei şi lărgirea spectrului profesional au fost observate tot mai multe asocieri între diverşi factori de mediu şi cancer (1).

Cercetarea epidemiologică include aspecte precum:

- Demonstrarea variaţiilor incidenţei geografice şi temporale;
- Corelarea incidenţei în diferite comunităţi cu prevalenţa agenţilor de mediu şi factorilor sociali;
- Compararea grupurilor de persoane cu şi fără cancer;
- Înlăturarea agenţilor suspecţi (prevenţia primară) şi observarea rezultatelor;
- Observaţii cantitative care testează aplicabilitatea la om a modelelor şi a mecanismelor prin care este produsă boala (2).

Epidemiologia poate îmbrăca două forme principale, în funcție de intervenția investigatorului:

1. **Observațională –** observarea de către investigator a evenimentelor care urmează să se întâmple, în special cu privire la expunerea subiecților la un anumit agent sau rezultatul acestei expuneri. Aceasta poate fi:

- **Descriptivă** (studiul distribuţiei cancerelor în populaţie, generează ipoteze);
- **Analitică** (studiul relaţiilor cauzale a unor factori de mediu cu cancerele prin studii de tip caz-control, cohortă sau cros-secțională; testează ipoteze).

2. **Experimentală –** verificarea ipotezelor identificate prin primele două modalităţi de studiu, alocând subiecților un tip de tratament prin randomizare. Acest tip de cercetare include:

- experimente pe modele animale
- studii terapeutice
- observaţie clinică
- acţiuni de sănătate publică (2,3)

Elemente de epidemiologie descriptivă

Epidemiologia descriptivă se axează pe identificarea proceselor epidemiologice, măsurarea şi descrierea acestora. Rolul principal al acesteia este de a genera ipoteze, urmând ca ulterior să fie testate, utilizând studii analitice.

În acest scop, studiile descriptive înregistrează cazurile noi de cancer, reconstituie evoluţia fenomenului epidemiologic şi stabilesc criteriile de distribuţie ale bolii în colectivitatea implicată. Aceste informații statistice, obținute din registrele naționale, regionale sau instituționale de cancer, permit aflarea numărului persoanelor afectate, perioada de timp studiată și caracteristicile populației studiate (4,5).

Registrul de cancer presupune acumularea și centralizarea datelor (istoricul pacientului, diagnosticul, tratamentul etc.) cu privire la diverse tipuri de cancer.

Obiectivele registrului de cancer sunt:

- cunoaşterea incidenţei cancerului şi a localizărilor anatomice pe gen, grupe de vârstă şi mediu socio-economic;
- evidenţierea schimbărilor de incidență și a tendinţelor evolutive ale cancerului în diverse localizări;
- monitorizarea și evaluarea eficacității măsurilor de control/prevenție a cancerului;
- stabilirea priorităților de sănătate publică cu privire la programele de prevenție primară, secundară și terțiară;
- poate oferi materialul-sursă pentru studii etiologice.

Registrul de cancer utilizează ICD-O (*International Clasification of Disease for Oncology*) pentru a coda elemente de topografie și morfologie pentru fiecare cancer. Acest cod poate oferi informații și asupra comportamentului tumorii (bening, maling, *in situ*, borderline).

Indicatorii de sănătate utilizați în epidemiologia descriptivă (*incidenţa*, *prevalenţa* şi *mortalitatea*) permit aprecierea statusului de sănătate al populaţiei (1,5).

Indicatori de morbiditate:

Incidenţa măsoară probabilitatea dezvoltării bolii (riscul de cancer) şi compară ratele acesteia între populaţii este cel mai bun indicator al frecvenţei cancerului, foarte sensibil în practica diagnostică şi/sau depistare.

Incidenţa reprezintă numărul de cazuri noi ce apar într-o populaţie cu risc de boală într-o anumită perioadă de timp (de obicei 1 an) şi uzual este exprimată ca număr de cazuri la 100000 de persoane. La copii (cancerele fiind foarte rare), incidenţa se exprimă ca număr de cazuri la 1000000 de persoane.

$$\text{Incidenţa} = \frac{\textbf{Număr de cazuri noi} \text{ de cancer într-o perioada de timp specificată}}{\text{Populaţia totală la începutul perioadei de timp}}$$

Indicatori de morbiditate:

Prevalenţa reflectă răspândirea unei boli într-o populaţie. Creşte odată cu incidenţa şi cu durata bolii în comunitate şi descreşte cu mortalitatea şi cu ratele de vindecare. Cancerele cu mortalitate redusă şi cele în care metodele terapeutice actuale permit o prelungire importantă a supravieţuirii, prezintă o prevalenţă mare, asociată însă cu costuri de îngrijire crescute.

*Prevalenţa reprezintă estimarea numărului total de cazuri de cancer (cazuri noi şi preexistente) aflate în viaţă la un moment dat (*prevalenţa punctiformă*) sau după o perioadă definită de timp (*prevalenţa periodică*). Se exprimă ca număr de cazuri la 100000 de persoane.*

$$\text{Prevalenţa} = \frac{\textbf{Număr total de cazuri} \text{ de cancer într-o perioada de timp specificată}}{\text{Populaţia totală în timpul acelei perioade de timp}}$$

Indici de mortalitate

Serviciul de evidență a populației poate oferi date cu privire la mortalitate pe baza certificatelor de deces completate de medic.

Ratele de mortalitate sunt exprimate ca număr de decese prin cancer la 100000 de persoane pe an.

$$\text{Mortalitatea} = \frac{\textbf{Număr total de decese} \text{ prin cancer într-o populaţie într-o perioada de timp specificată}}{\text{Populaţia totală în acel moment}}$$

Creşterea mortalității prin cancer este dependentă de factori demografici (creşterea populației vârstnice), diagnostici (facilități adecvate) şi terapeutici (tratamentul oncologic disponibil).

Mortalitatea poate oferi informații cu privire la prognosticul unor localizari oncologice sau eficiența diverselor strategii de depistare precoce și prevenție. În localizările rapid letale, incidenţa şi mortalitatea au valori similare.

Elemente de epidemiologie analitică

Această ramură a epidemiologiei contribuie la identificarea și la cuantificarea factorilor de risc responsabili de apariția diverselor forme de cancer. În acest scop se aplică mai multe tipuri de studii:

1. Studiile cros-secționale

- Informația cu privire la diverși factori de risc este colectată într-un moment anume de la populația studiată.
- Poate evalua starea generală de sănătate a populației.
- Prezintă limitări metodologice întrucât expunerea și statusul bolii sunt evaluați simultan (relația temporală este dificil de stabilit. *Exemplu: dacă s-a observat o frecvență mai mare de tumori cerebrale la pacienții cu depresie, nu inseamnă că depresia determină apariția acestora*).

2. Studiile de cohortă

- În acest tip de studiu populația este grupată în funcție de expunere (prezența sau nu) și urmărită pentru o perioada de timp; ulterior, cele două grupe (expuși/neexpuși) sunt comparate în ceea ce privește statusul bolii (incidența acesteia în cele două grupe). Este cea mai bună modalitate de a studia istoria unei boli.
- Scopul acestui tip de studiu este de a stabili dacă incidența unei boli corelează cu o anumită expunere.
- Limitările acestui tip de studiu sunt alegerea subiectilor și pierderea din urmărire a acestora.

3. Studiile caz-control

- Prezintă un design alternativ față de cel prezentat anterior (cohorta), având rolul de a studia legătura dintre expunere și o boală anume cu scopul de a obține aceeaşi concluzie ca în studiile de cohortă.
- Aceste studii îşi identifică subiecții după expunere/rezultat *(Exemplu: chirurgie digestivă, o anumită complicație),* urmând ca brațul-control sa fie ales din aceeași populație – sursă, însă fără aceeași expunere/rezultat.
- Limitările metodologice sunt reprezentate de alegerea subiecților pentru ambele brațe, matching-ul (metoda care asigură compararea celor două brațe pentru a reduce variabilitatea şi diferenţele sistematice dintre cele două grupuri) sau diverse bias-uri (erori sistematice care determină o estimare incorectă a unei asocieri dintre două variabile) care ţin de culegerea şi acuratetea datelor inregistrate.

Culegerea datelor se poate realiza *retrospectiv* sau *prospectiv*. Analiza retrospectivă, presupune posibile limitări (datele nu sunt înregistrate uniform, pot exista erori în interpretarea importanţei acestora în legătură cu afecţiunea studiată). Studiile prospective au ca scop să identifice un anume rezultat *(Exemplu: apariția unei afecțiuni),* urmărind într-o perioadă de timp o populaţie anume, expusă la un posibil factor de risc.

Criteriile pozitive privind asocierea epidemiologică a unui anumit cancer cu o cauză posibilă sunt următoarele:

- Există studii asupra unor factori potenţial protectori faţă de efectul agentului cancerigen (având în vedere faptul că experimente cu agenţi cancerigeni pe om nu pot exista).
- Puterea asocierii (cuantificarea riscului relativ) este suficient de mare.
- Există o asociere temporală (expunerea a precedat boala).
- Gradientul de risc este pozitiv (există o relaţie directă între creşterea riscului şi creşterea nivelului expunerii).
- Pe baza cunoştinţelor clinice şi experimentale actuale, există atât un sens biologic, cât şi unul epidemiologic al asocierii respective.
- Specificitatea asocierii este satisfăcătoare (cancerul studiat este consecința cauzei/ cauzelor respective) (3,4).

Elemente de epidemiologie experimentală

Epidemiologia experimentala în oncologie studiază diverşi factori legaţi de identificarea precoce, prognostic, tratament, calitatea vieții sau costurile necesare tratamentului.

În oncologie, cel mai frecvent sunt utilizate trialurile clinice pentru evaluarea unui tratament și identificarea elementelor de siguranță (toxicitate), înaintea aprobării acestuia de către FDA (*Food and Drug Administration*) și EMA (*European Medicine Agency*).

Aceste trialuri sunt clasificate astfel:

- *Trialurile de fază I* – prima fază de testare pe subiecți umani a unui medicament cu eficiență demonstrată pe animale. Sunt colectate date legate de doze, momentul sau modalitatea administrării și efectele secundare. Identificarea dozei optime se realizează prin diverse metode de escaladare (metoda titrării accelerate sau metoda 3+3), cu minimum de efecte secundare. Utilizarea acestor metode și în cazul moleculelor-țintă este discutabilă, din cauza diferențelor acestora față de chimioterapia convențională. Numărul participanților este redus (15-30 persoane).
- *Trialurile de fază II* – după determinarea siguranței în studii de fază I, testarea unui medicament va fi evaluată în studiile de fază II, pe un număr mai mare de pacienți (25-100 pacienți). Designul poate varia în ceea ce privește obiectivele (rata de răspuns – RR; supraviețuirea fără progres – PFS etc.), randomizarea (un braț sau brațe multiple), includerea biomarkerilor sau metoda statistică utilizată. Scopul este de a acumula date mai solide cu privire la eficiența unui tratament administrat unui grup specific de pacienți.
- *Trialurile de fază III* – prezintă putere statistică superioară și compară pe o populație semnificativă (cateva sute/mii de pacienți) un tratament nou cu tratamentul standard. Prezintă două sau mai multe brațe, din care unul este tratamentul standard la momentul respectiv, iar celălalt (celelalte) noul tratament (asocierea noului tratament cu alte medicamente sau scheme terapeutice). Pacienții sunt alocați unui braț prin randomizare (atribuire „oarbă"). Endpointul este în principal PFS sau OS (supraviețuirea generală).
- *Trialurile de fază IV*- evaluează efectele secundare pe termen lung și scurt ale unui medicament deja aprobat și utilizat în populația oncologică. Aceste trialuri vin să

ofere o imagine mai clară asupra elementelor de siguranță (toxicitate, interacțiuni medicamentoase etc.) (4).

Noţiuni specifice

Compararea indicatorilor de morbiditate/mortalitate

Nivelele standardizate

Nivelele de incidenţă, prevalenţă şi/sau mortalitate pot fi totale (**nivele brute**; reprezintă numărul real de cazuri observate în fiecare an în populaţie) sau apreciate în subgrupele unei populaţii, de exemplu pe clase de vârstă sau categorii socio-profesionale (**nivele specifice**).

Nivelele brute nu pot fi utilizate pentru a compara indicatorii epidemiologici între diferite populaţii, deoarece acestea nu ţin cont de diferenţele de structură de vârstă ale populaţiilor respective. Pentru a elimina acest efect legat de vârstă se utilizează cel mai frecvent **nivele standardizate** prin raportarea la o anumită populaţie de referinţă (standard) (*metoda directă*) sau prin calcularea raportului între numărul de cazuri observate şi cel aşteptat în populaţia studiată (*metoda indirectă*). Indiferent de metoda utilizată, standardizarea se face ţinând cont de structura pe grupe de vârstă a populaţiei şi permite compararea cu mai multă precizie a indicatorilor de morbiditate şi de mortalitate prin cancere între ţări în care speranţa de viaţă poate varia cu 20-30 ani faţă de populaţia de referinţă.

Dacă se iau în considerare incidenţa şi mortalitatea pe sediul de organ, ignorând alte diferenţe clinice şi biologice, cancerele se pot împărţi în trei categorii:

1. Cancerele care provin din epitelii (carcinoamele) sunt cele mai frecvente; patru localizări sunt mai importante ca incidenţă şi mortalitate: bronho – pulmonare, colo – rectale, mamare şi de prostată.
2. Cancere nu la fel de prevalente ca şi „cei patru mari”: cancerele cutanate (rareori letale, cu excepţia melanomului malign), de stomac, de ficat, de vezică urinară, de pancreas, de rinichi, de esofag, de col uterin şi de ovar.
3. Tumori rare, dar cu probleme de sănătate semnificative la grupe specifice de vârstă şi în anumite regiuni: cancerele de părţi moi, cerebrale, testiculare şi osoase.

De exemplu, cancerul de testicul reprezintă 2-3% din totalul neoplaziilor, dar este cea mai frecventă neoplazie a adultului tânăr de sex masculin cu vârste între 15-35 de ani.

Supravieţuirea

Supravieţuirea cu cancer, o noțiune relativ nouă în epidemiologie, se referă la toți pacienții oncologici din momentul diagnosticului, pe perioada tratamentului cu intenție curativă, a bolii cronice sau în stadiul paliativ (1). Datorită tratamentelor moderne și a îmbunătățirii diagnosticului precoce, numărul acestor pacienți este în creștere, ei beneficiind de metode de urmărire a recidivelor, a unui al doilea cancer, de elemente de management al complicațiilor tardive legate de boală sau tratament, precum și de urmărire psihologică sau reintegrare socioprofesională.

Informaţiile referitoare la supravieţuire sunt indispensabile pentru o interpretare corectă a observaţiilor asupra variaţiilor indicatorilor de morbiditate/mortalitate; de asemenea permit estimarea prevalenţei unui anumit cancer.

Supravieţuirea specifică nu înregistrează decât decesele atribuite afecţiunii studiate (cancerului), cele de alte cauze, ca şi cazurile pierdute din evidenţă, fiind considerate ca cenzurate. Calculul supravieţuirii specifice poate fi efectuat cu ajutorul metodelor actuariale sau metoda Kaplan-Meier.

Supravieţuirea la 5 ani a fost utilizată mult timp ca obiectiv-cheie pentru evaluarea eficacităţii tratamentului şi rămâne un criteriu global valabil, ce poate fi nuanţat în funcţie de situaţie. Un pacient este considerat vindecat când riscul de deces este acelaşi cu al populaţiei fără cancer de aceeaşi vârstă şi gen. Astfel încât supravieţuirea la 5 ani poate fi utilizată chiar ca obiectiv-surogat al vindecării în cancere.

Supravieţuirea relativă poate fi calculată ca raport între durata de viaţă a pacienţilor cu cancer şi a populaţiei generale. Poate fi mai mare decât 1 (>100%), adică probabilitatea de deces va fi mai redusă şi supravieţuirea va fi mai bună în grupul de pacienţi decât în populaţia de referinţă, sau mai mică de 1 (<100%).

Sisteme de supraveghere a cancerului. Surse de date

Necesitatea obţinerii unor date precise despre pacienţii cu cancer şi certificarea diagnosticului de cancer prin examenul histopatologic a dus la dezvoltarea sistemelor de evidenţă bazate pe registre de cancer spitaliceşti şi populaţionale.

Registrul de cancer teritorial

Registrele de cancer reprezintă un sistem complex de colectare, înregistrare şi prelucrare a datelor legate de incidenţa şi mortalitatea prin cancer dintr-un anumit teritoriu sau spital (*registre populaţionale*, respectiv *spitaliceşti*).

Obiectivele registrului de cancer sunt:

- cunoaşterea incidenţei cancerului şi a localizărilor anatomice pe gen, grupe de vârstă şi mediul socio-economic;
- evidenţierea schimbărilor de incidenţă şi a tendinţelor evolutive ale cancerului;
- determinarea supravieţuirii (confruntarea deceselor cu cazurile noi raportate).

Un caz raportabil într-un registru de cancer îl constituie orice neoplazie primară nou-diagnosticată pentru care, prin metode clinice şi/sau de laborator, s-a stabilit diagnosticul de tumoră *borderline,* cancer *in situ* sau invaziv/malign, conform Clasificării Internaţionale a Maladiilor – Oncologie, ed. III (CIM-0-3) a Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS); sunt incluse toate tumorile intracraniene/intraspinale, indiferent de comportament (benign/incert/malign).

Riscul de cancer

Probabilitatea ca un individ să dezvolte cancer sau să moară de cancer la o vârstă dată este utilizată pentru a descrie riscul de cancer în populaţia generală. Este exprimată ca „procente-vârstă” sau „o persoană din X”.

Baza de date SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) a permis Institutului National de Cancer din SUA să evalueze riscul de a dezvolta un cancer sau de deces pe baza indicilor de mortalitate din 2010-2012. Rezultatele obținute sunt prezentate în tab. 1.

Tabelul 1. **Riscul de a dezvolta un cancer pe baza indicilor de mortalitate**

Localizare neoplasm	Femei				Bărbați			
	Risc de a dezvolta		Risc de deces		Risc de a dezvolta		Risc de deces	
	%	1 din	%	1 din	%	1 din	%	1 din
Mamar	12.32	8	2.69	37	0.13	769	0.03	3.333
Colorectal	4.35	23	1.81	55	4.69	21	1.99	50
Pulmonar	6.04	17	4.89	20	7.19	14	6.33	16
Esofagic	0.22	455	0.21	476	0.80	125	0.79	127
Cerebral	0.54	185	0.4	250	0.69	145	0.51	196
Ovarian	1.31	76	0.97	103	-	-	-	-
Prostatic	-	-	-	-	13.97	7	2.58	39
Vezică urinară	1.14	88	0.34	294	3.84	26	0.92	109
Hepatic	0.54	185	0.49	204	1.31	76	0.94	106
Pancreatic	1.5	67	1.34	75	1.54	65	1.37	73
Tiroidan	1.72	58	0.07	1.429	0.59	169	0.06	1.667
Melanomic	1.63	61	0.21	476	2.62	38	0.43	233
Col uterin	0.64	156	0.23	435	-	-	-	-
Endometric	2.78	36	0.58	172	-	-	-	-
Cavitate orală/ faringe	0.67	149	0.18	556	1.55	65	0.4	250

Studiile descriptive realizează o simplă descriere a frecvenţei de apariţie a bolii neoplazice prin intermediul a trei parametri: **persoana**, **locul** şi **timpul**.

Caracteristici de persoană (variaţii individuale)

Vârsta. Legătura dintre vârstă și riscul de cancer a fost mult studiată și documentată. Ținând cont de faptul că în medie, conform bazei de date SEER, diagnosticul de cancer este stabilit în decada a șasea de viață, se consideră că este o boală a vârstnicului. Totuşi, cancerul poate apare în orice moment al vieţii, existând localizări mai frecvente, inclusiv la populaţia tânără, precum neuroblastomul, leucemiile, tumorile osoase sau testiculare (fig. 1).

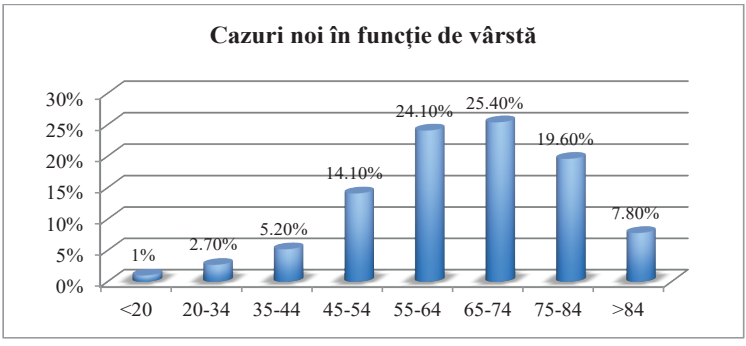


Fig. 1. *Cazuri noi de cancer în funcție de vârstă*

Cancerele pediatrice prezintă un profil de incidenţă specific: leucemii/limfoame pe primul loc, urmate de tumori cerebrale şi cancere specifice: neuro-, retino-, hepato- sau nefroblastom (tumora Wilms), rabdomiosarcom.

Genul. O trăsătură evidentă a cancerului este incidenţa în funcţie de gen, cu rate de incidenţă şi mortalitate specifice vârstei mai mari la genul masculin, decât la cel feminin. Prognosticul cancerelor pediatrice este mai nefavorabil la băieţi, comparativ cu fete. Această diferenţă în incidenţă se observă indiferent de localizarea geografică (15). O posibilă explicaţie poate fi dată de diferenţele în expresia genică între femei şi bărbaţi. Acestea pot corela cu profilurile epigenetice diferite sau cu existenţa unor variante genetice ale genelor implicate în diverse etape ale metabolismului, specifice unui anume gen (16). Aceste diferenţe sunt exprimate şi la nivel metabolomic sau proteomic.

Rasa şi etnicitatea. Incidenţa unor cancere poate fi influențată de rasă și etnicitate. În cadrul aceleaşi rase, incidenţa cancerului poate varia de la o regiune geografică la alta, sugerând rolul factorilor exogeni în etiologia cancerelor.

Conform bazei de date SEER, în anul 2011, cea mai mare incidenţă și mortalitate prin cancer atât la barbaţi, cât şi la femei era întâlnită la rasa neagră. Incidenţa pentru anumite neoplazii era mai crescută la femeile de rasa caucaziană, comparativ cu alte rase.

Trebuie luate în calcul şi alte elemente modificabile, care pot influenţa riscul de cancer, cum ar fi dieta, activitatea fizică sau localizarea geografică.

Caracteristici de loc (variaţii geografice)

Modul în care localizarea geografică influenţează incidenţa cancerului, un elucidat. Poate implica factori modificabili ai stilului de viață sau ai mediului de viață şi factori: genetici.

Exemplu: cancerul colorectal și mamar este redus în Japonia, însa emigrantii japonezi în SUA prezintă un risc similar cu cel al populației americane. Și invers, incidența cancerului gastric este mai mare în Japonia, iar la persoanele care au emigrat în țările vestice aceasta scade.

Caracteristici de timp (variaţii temporale)

Ratele de incidenţă şi mortalitate printr-o anumită localizare neoplazică variază în timp. Aceasta a scăzut în SUA și în Europa de Vest, şi a cunoscut o creştere în unele ţări în curs de dezvoltare sau subdezvoltate. Un element, care poate explica această variaţie, îl reprezintă adoptarea unui mod de viaţă nesănătos (fumat, sedentarism, factori alimentari etc.). Deşi în unele cazuri poate fi implicată precizia crescută a metodologiei de diagnosticare, există totuşi şi o reală componentă etiologică.

Progresele terapeutice și diagnostice (implementarea programelor de screening) au influenţat pozitiv incidenţa şi mortalitatea în unele localizări oncologice. Un exemplu este cancerul de col uterin, a cărui incidenţă şi mortalitate au scăzut în urma implementării screening-ului şi a programelor de vaccinare împotriva HPV. Mortalitatea prin cancer gastric a început să scadă semnificativ din anii ’90, prezumtiv datorită metodelor mai bune de conservare a alimentelor.

Elemente de epidemiologie moleculară în oncologie

Noţiunea de epidemiologie moleculară se referă la combinarea tehnicilor de biologie moleculară cu cercetarea epidemiologică. Deşi această abordare nu este nouă în medicină, ea fiind aplicată în cardiologie şi patologia bolilor infecţioase începând cu anii 1980, utilizarea acesteia în oncologie este relativ recentă. Epidemiologia moleculară vine să o completeze pe cea clasică, introducând biomarkeri (biochimici şi moleculari) pentru a înţelege mecanismele carcinogenezei şi secvenţa evenimentelor care apar între expunerea la un factor de risc şi apariţia unei tumori.

Spre deosebire de epidemiologia convenţională, unde există o corelaţie directă între expunerea la un factor de risc şi riscul de a dezvolta/deceda de cancer, epidemiologia moleculară caută să identifice diverşi biomarkeri care pot influenţa această cauzalitate. Aceştia cuprind *markeri de expunere* (ex. prezenţa virusului HPV în cancerul de col uterin), *markeri de doză* (cantitatea prezentă a acestui factor de risc), *markeri interni* (prezența alterărilor ADN-ului, secundare activării unui carcinogen), *markeri biologici* (prezența mutației p53 ca urmare a expunerii la un carcinogen), *markeri ce sugerează alterarea funcției/structurii* (prezența instabilității cromozomiale), *markeri de susceptibilitate* (prezența unui polimorfism genetic care poate influența metabolizarea sau eliminarea carcinogenului), *markeri legați de subtipul cancerului* (receptori estrogenici sau progesteronici în cancerul mamar) și *markeri prognostici* (polimorfismul genelor implicate în metabolizarea chimioterapicului).

Scopurile epidemiologiei moleculare sunt:

- Înţelegerea mecanismelor carcinogenezei în diverse tipuri de cancer
- Definirea heterogenității tumorilor
- Identificarea populaţiilor cu risc crescut de cancer
- Prezicerea răspunsului la tratament şi a prognosticului
- Identificarea biomarkerilor pentru diagnostic precoce şi evoluție
- Dezvoltarea unor noi ţinte terapeutice

În prezent este stabilit faptul că afecţiunile oncologice sunt boli atât genetice, cat si epigenetice. **Epidemiologiea epigenetică**, studiază variabilitatea trăsăturilor epigenetice şi riscul de boală într-o populaţie. Prin acțiunea asupra stabilității genomice şi a expresiei genice, modificările epigenetice pot influența carcinogeneza atât la nivel individual, cât și în generaţiile următoare. Identificarea unor markeri epigenetici în asociere cu apariţia cancerului, precum şi posibila lor utilizare ca biomarkeri, prezintă un interes sporit. Unele trăsături epigenetice pot servi ca şi indicatori de diagnostic și prognostic.

Tendinţe actuale de evoluţie a cancerelor în lume

Evoluţia cancerelor în Europa

În Europa există diferențe în incidența și mortalitatea prin cancer generală și specifică de organ. Aproximativ 60% dintre cancere sunt în ţările cu nivel mediu şi scăzut economic, mai ales că în aceste regiuni declararea cazurilor nu este suficient de strictă. În 2012, în Europa, s-au înregistrat 3715 cazuri noi de cancer la 100000 de locuitori (excluzând cancerele cutanate non – melanice) şi 1933 de decese prin cancer la 100.000 de locuitori.

Cele mai frecvente forme sunt: cancerul de sân, colo – rectal, bronho – pulmonar şi prostatic. Cancerul bronho – pulmonar a fost cea mai importantă cauză de deces prin cancer, in special la genul masculin, urmat de cel colo – rectal, mamar şi gastric.

Epidemiologia cancerului în Republica Moldova

Structura oncologică a tumorilor maligne din Republica Moldova.

Tabelul 2. **Dinamica incidenţei celor mai fecvente tumori maligne în R. Moldova**

Locul	a.2017			a.2018		
	Total cazuri 9882			Total cazuri 10021		
	localizări	c.a.	‰	localizări	c.a.	‰
I	Cr. colorectal	1234	34,7	Cr. colorectal	1338 ↑	37,7
II	Cr.gl. mamar (f)	1118	60,6	Cr. gl. mamar (f)	1125 ↑	61,0
III	Cr. pielii	1038	29,3	Cr. pielii	980 ↓	27,6
IV	Cr.plămânilor	853	24,0	Cr. plămânilor	925 ↑	26,0
V	Hemoblastoze	802	22,6	Hemoblastoze	615 ↓	17,3
VI	Cr. prostatei (b)	513	30,0	Cr. prostatei (b)	594 ↑	34,8
VII	Cr. gl. tiroide	406	11,4	Cr. stomacului	445 ↑	12,5
VIII	Cr. stomacului	403	11,3	Cr. cav. bucale	412 ↑	11,6
IX	Cr. cav. bucale	384	10,8	Cr. corp uterin (f)	373 ↑	20,2
X	Cr. corp uterin (f)	346	18,8	Cr. col. uterin (f)	372 ↑	20,2
XI	Cr. vezicei urinare	336	9,5	Cr. vezicei urinare	299 ↓	8,4
XII	Cr. col. uterin (f)	321	17,4	Cr. rinichi şi baz. renal	290 ↑	8,2
XIII	Cr. pancreasului	258	7,3	Cr. ficatului	280 ↑	7,9
XIV	Cr. ficatului	253	7,1	Cr. pancreasului	275 ↑	7,7
XV	Cr. rinichi şi baz. renal	243	6,9	Cr. gl. tiroide	252 ↓	7,1
XVI	Cr. ovarian (f)	187	10,1	Cr. ovarian (f)	214 ↑	11,6

Conform datelor din tabelul 2, numărul de tumori maligne a crescut în 2018 (10021) față de 2017 (9882) cu 139 de cazuri.

După localizări, primele 5 locuri revin:

1. Cancerul colorectal – 1338 de cazuri;
2. Cancerul mamar – 1125 de cazuri;
3. Cancerul pielii – 980 de cazuri;
4. Cancerul bronhopulmonar – 925 de cazuri;
5. Hemoblastozele – 615 cazuri.

În această perioadă s-au înregistrat mai puține cancere cutanate, de vezică urinară și nefrocelulare. Depistarea precoce a cancerului în stadiile III și IV rămâne aproape neschimbată – 37,1 și 19,6. (tab.3).

Tabelul 3. **Depistarea tumorilor maligne pe stadii**

Stadiile	a.2016	a.2017	a.2018
I	15,2	16,8	16,4
II	21,8	19,9	20,7
III	22,4	20,4	21,8
IV	22,7	23,3	23,2
Fără stadii	17,9	19,6	17,9

Numărul cazurilor de cancer depistate în stadiul I și II a diminuat chiar și în localizările vizuale, cum ar fi: cancerul mamar – 62,6% în 2018, comparativ cu 64% în 2017; cancerul cavității bucale – 8,3% în 2018 și 14,1 în 2017 (tab. 4). Rămâne foarte înalt procentul depistărilor în st. IV a cancerului gastric, bronhopulmonar, zonei pancreatoduodenale, ficatului, esofagului și colorectal (tab. 5).

Tabelul 4. **Depistarea tumorilor maligne în stadii precoce (st. I-II) pe localizări**

Localizări	a. 2016	a. 2017	a. 2018
Cr. buzei inferioare	65,0	59,7	77,6
Cr. gl. mamare	64,7	64,0	62,6
Cr. v/urinare	63,8	70,5	57,9
Cr. gl. tiroide	65,7	54,4	57,9
Cr. rectului	38,6	35,9	49,3
Cr. colului uterin	52,5	46,7	47,1
Cr. esofagului	18,3	28,6	41,6
Cr. colonului	35,9	38,1	36,4
Cr. laringelui	19,1	30,4	26,8
Cr. stomacului	17,3	17,1	17,8
Cr. plămânilor	15,4	14,4	15,0
Cr. cav.buc./faringelui	13,0	14,1	8,3

Tabelul 5. **Depistarea tumorilor maligne în stadii tardive (st. IV) pe localizări**

Localizări	a.2016	a.2017	a.2018
Cr. stomacului	50,9	61,0	56,4
Cr. plămânilor	52,6	55,9	55,4
Cr. esofagului	28,2	28,6	28,6
Cr. colonului	22,5	23,0	24,3

Tabelul 6. **Depistarea tumorilor maligne forme vizuale în st. III-IV pe localizări**

Localizări	a.2016	a.2017	a.2018
Cr. cav. buc/faringelui	81,7	82,0	86,5
Cr. rectului	56,4	61,3	43,8
Cr. colului uterin	43,0	46,7	43,1
Cr. gl. tiroide	30,1	25,4	35,2
Cr.gl. mamare	33,0	34,5	33,9
Cr. buzei inferioare	31,7	38,9	20,9

Rămâne aproape neschimbată mortalitatea generală prin cancer care în 2017 a constituit 171,1%$_{000}$ și 172,8%$_{000}$ în 2018. Prin urmare, mari succese în depistarea și tratamentul tumorilor maligne nu s-au înregistrat.

În fața serviciului oncologic al Republicii Moldova trebuie puse noi obiective cu scop de ameliorare a indicilor principali: diagnosticul precoce, care poate fi realizat doar în condițiile unei vigilențe oncologice, înzestrării instituției principale (Institutul Oncologic) cu noi tehnologii, aparate și instrumente de diagnostic (aparatajul CT, RMN, USG, EUSG (ultrasonograf endoscopic), aparataj endolaparoscopic, dotarea corespunzătoare a laboratorului imunobiologic și laboratorul morfologic cu completarea corpului didactico-științific întru însușirea metodelor noi și calitative, etc.).

Tabelul 7. **Structura morbidităţii, mortalităţii prin tumori maligne pentru a. 2017 în Republica Moldova**

Incidenta		Prevalența		Mortalitatea	
c.a	%$_{ooo}$	c.a	%$_{ooo}$	c.a	%$_{ooo}$
9882	278,2	55483	1562,0	6077	171,1
10021	282,1	58182	1638,0	6133	172,8

Incidența tumorilor maligne pe regiuni și raioane în Republica Moldova este prezentată în tab. 8.

Tabelul 8. **Incidența tumorilor maligne în Republica Moldova, (pe raioane)** (la 100 mii locuitori)

	Incidenţa				Prevalenţa			
	abs.		la 100 mii loc.		abs.		la 100 mii loc.	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018
RDD mun. Chişinău	**2537**	**2443**	**308,2**	**294,6**	**11090**	**12151**	**1347,2**	**1465,1**
RDD "Nord"	**2692**	**2602**	**274,2**	**266,3**	**15742**	**16299**	**1603,7**	**1668,1**
mun. Bălţi	338	348	223,3	229,5	2762	2858	1824,6	1884,6
Briceni	212	174	293,7	242,7	1064	1057	1473,9	1474,5

Dondușeni	118	145	279,1	346,0	774	791	1830,4	1887,4
Drochia	246	244	284,5	284,2	1739	1837	2011,3	2139,5
Edineţ	236	223	295,0	280,7	1238	1406	1547,4	1769,9
Făleşti	262	235	287,9	259,5	1417	1446	1557,0	1596,6
Floreşti	273	249	315,3	289,6	1423	1406	1643,5	1635,4
Glodeni	150	156	253,5	265,1	968	1013	1635,7	1721,3
Ocniţa	148	165	277,2	310,7	779	807	1459,2	1519,8
Râşcani	175	172	260,3	257,7	1025	1048	1524,7	1570,2
Sîngerei	233	215	253,6	234,7	1181	1183	1285,2	1291,3
Soroca	301	276	300,9	276,8	1372	1447	1371,7	1451,0
RDD “Centru”	**2955**	**3061**	**280,6**	**291,6**	**17373**	**17890**	**1649,7**	**1704,3**
Anenii Noi	304	448	364,8	539,0	1447	1706	1736,4	2052,4
Călăraşi	198	172	256,4	224,0	1067	969	1381,5	1261,8
Criuleni	186	195	252,9	265,5	1577	1582	2144,4	2154,2
Dubăsari	145	143	411,5	407,6	766	686	2174,1	1955,3
Hînceşti	285	250	238,6	210,2	1558	1615	1304,2	1358,0
Ialoveni	262	270	257,9	265,4	1434	1576	1411,5	1549,4
Nisporeni	188	190	287,9	292,3	870	887	1332,5	1364,8
Orhei	336	305	269,6	245,5	2677	2779	2148,3	2237,3
Rezina	198	205	393,3	409,6	803	841	1594,9	1680,4
Străşeni	257	275	278,4	298,4	1579	1651	1710,4	1791,4
Şoldăneşti	126	103	304,4	250,6	532	555	1285,2	1350,5
Teleneşti	153	205	213,4	287,8	1027	994	1432,4	1395,5
Ungheni	317	300	270,8	256,6	2036	2049	1739,1	1752,9
RDD “Sud”	**1381**	**1405**	**260,9**	**266,5**	**8560**	**8935**	**1617,1**	**1695,0**
Basarabeasca	85	81	301,7	288,9	417	436	1480,3	1554,9
Cahul	279	268	224,2	215,7	2313	2452	1858,9	1973,7
Cantemir	153	137	248,1	223,0	965	983	1565,0	1599,9
Căuşeni	266	274	295,6	305,8	1318	1427	1464,5	1592,7
Cimişlia	164	166	276,3	281,9	922	900	1553,4	1528,5
Leova	116	120	221,4	230,3	877	889	1673,9	1705,8
Ştefan-Vodă	180	219	257,2	314,8	984	1051	1406,0	1510,5
Taraclia	138	140	318,2	323,7	764	797	1761,7	1842,9
RDD “UTA Găgăuzia”	**489**	**469**	**302,0**	**289,9**	**2676**	**2878**	**1652,7**	**1779,2**
Comrat	225	205	314,4	298,0	1378	1455	1925,6	2115,4
Ceadâr-Lunga	171	178	260,0	262,8	856	952	1301,7	1405,7
Vulcăneşti	93	86	378,0	340,6	442	471	1796,7	1865,1

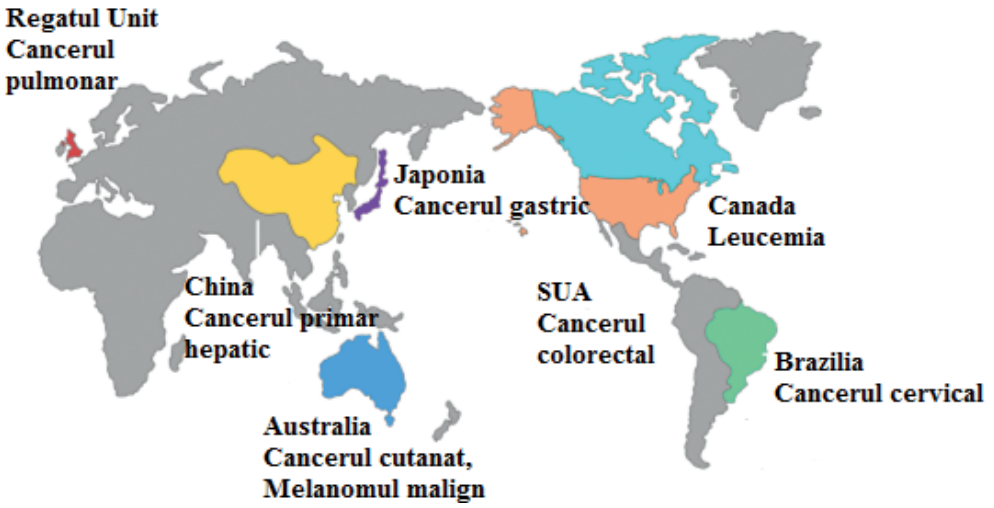
Total pe municipii	**2875**	**2791**	**295,0**	**284,5**	**13852**	**15009**	**1421,4**	**1529,9**
Total pe raioane	**7179**	**7189**	**278,8**	**280,4**	**41589**	**43144**	**1615,3**	**1682,6**
Inst.republicane	-	-	-	-	-	-	-	-
Total pe MSMPS	**10054**	**9980**	**283,3**	**281,5**	**55441**	**58153**	**1562,1**	**1640,4**
Alte ministere	54	41	-	-	42	29	-	-
Total pe republică	**10108**	**10021**	**284,8**	**282,7**	**55483**	**58182**	**1563,3**	**1641,2**

Conform datelor din tab. 8 incidența cea mai înaltă în perioada 2017-2018 a fost înregistrată în municipiul Chișinău – 294,6%$_{000}$; 291,6%$_{000}$ în RDD „Centru”; 289,9%$_{000}$ în „UTA Găgăuzia” și 266,5%$_{000}$ – Sudul fără Găgăuzia.

Dintre raioane, cea mai mare incidență a tumorilor maligne s-a înregistrat în r. Anenii-Noi – 539%$_{000}$; urmând în ordinea descreșterii Orhei - 409,6%$_{000}$; Dubăsari – 407,6%$_{000}$; Rezina – 409,6%$_{000}$; Taraclia – 323,7%$_{000}$ și Vulcănești – 340,6%$_{000}$.

Cauzele diferențelor de incidențe a tumorilor maligne pe regiuni și raioane nu sunt cunoscute, fiind necesare studii minuțioase clinico-statistice și științifice.

Incidența tumorilor principale pe mapamond



Bibliografie

1. Miron L, Marinca M. Epidemiologia cancerelor umane. In Miron L, Marinca M. Oncologie generală. Ediţia II-a, Editura Gr. T. Popa Iaşi 2012: 73-86.
2. Hewitt, M, Greenfield, S, Stovall, E, et al. From cancer patient to cancer survivor: Lost in transition. National Academies Press, Washington DC, 2006
3. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB et al. Cancer treatment and survivorship statistics, CA Cancer J Clin. 2014;64 (4):252.
4. Ma X, Yu H. Epidemiologic methods. In DeVita Jr. Lawrence TS, Rosenberg SA.(eds) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology. 10th edition. Wolters Kluwer 2015: 120-127.
5. Negut A. Epidemiology and prevention. In ASCO-SEP-Medical Oncology Self-evaluation program. 5th Edition. 2016 American Society of Clinical Oncology Inc.2016,: 3-28.
6. Febringer G, Hung RJ, Liu G. Cancer epidemiology. in Tannock I, Hill R, Bristow R, Harrington (eds) The basic sicence of onclogy. 5th edition, McGraw Hill 2013: 51-72.
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016
8. Edgren G., Liang L., Adami H. O., Chang E. T. (2012). Enigmatic sex disparities in cancer incidence. Eur. J. Epidemiol. 27, 187–19610.1007/s10654-011-9647-5
9. GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer (IARC) Database, http://www-dep.iarc.fr/
10. Risch A, Sarkisyan N, Scherf D, Jacobsson H, Hagmann W, Plass C. Epigenetic Epidemiology of Cancer. In: Epigenetic Epidemiology. Springer Netherlands; 2012. p. 225–67.
11. Porta Serra M, Malats N, Piñol JL, Rifà J. Molecular epidemiology. Med Clin (Barc). 1993;100(12):475.
12. Mukesh Verna. Cancer epidemiology. Humana Press, Springer; 2013. 1689-1699 p.
13. Stranne SK, Lichter AS, Deborah Kamin Y. Oncology and health care policy. in Niderhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE (eds) Abeloff's Clinical Oncology. Elsevier Saunders 2014: 302- 308.
14. Xenia Bacinschi, Andreea Lăzescu. Factori de risc implicați în etiopatogenia cancerelor. Oncologie generală, manual universitar. București, 2019.

CAPITOLUL

III

ETIOPATOGENIA CANCERULUI. FACTORII EXOGENI ȘI ENDOGENI

Nicolae Ghidirim, Dumitru Sofroni, Lucian Miron, Simona Volovăț, Valentin Martalog, Rodica Anghel

Ce reprezintă cancerul în concepţia ştiinţifică modernă? Cum are loc transformarea unei celule sănătoase în canceroasă?

Tumorile reprezintă un ansamblu de maladii maligne, ce apar în urma proliferării celulare. Deși sunt foarte variate, au caractere comune pentru majoritatea cancerelor umane. Printre principalele se numără multiplicitatea factorilor cauzali şi durata lungă de timp între prima acțiune a factorului şi apariţia cancerului. Se disting factori cauzali interni şi externi (ultimii fiind decisivi). Un factor intern important este constituţia genetică a fiecărui individ, mai mult sau mai puţin vulnerabil şi expus bolii. Descoperirea oncogenelor şi antioncogenelor (sau genelor supresoare de tumori) explică sensibilitatea personală, de exemplu pentru retinoblastom. Prezența oncogenelor explică de ce dintr-o sută de fumători înrăiţi, mulţi vor face cancer pulmonar (unii la o vârstă tânără, majoritatea la o vârstă avansată) în timp ce alții vor trăi o viaţă îndelungată şi nu vor fi afectaţi de cancer pulmonar.

Pentru început, în urma acţiunilor factorilor interni şi a celor externi, are loc o transformare sau „mutaţie” a unei celule care astfel capătă posibilităţi de a deveni canceroasă. Acest fenomen se mai numeşte „iniţiaţie”. Pentru multiplicare, numită și promoție, întru formarea unei „clone” cu potenţial canceros, celula mutantă necesită intervenţii suplimentare.

Factorii ce favorizează prima etapă a cancerogenezei sunt numiţi iniţiatori, iar cei ce o avantajează pe cea de a doua – promotori. De la influența factorilor cancerogeni şi apariţia primei celule canceroase pot trece 40-50 de ani. Pentru început, celula canceroasă trece o fază ocultă asimptomatică, numită preclinică. Atunci când tumoarea atinge dimensiunea de 1cm sau greutatea de 1g, ceea ce corespunde numărului de celule de 10x9 (1 miliard), ea devine decelabilă. Dacă va fi efectuat tratamentul adecvat la această fază a tumorii, va urma vindecarea pacientului, iar dacă nu, rezultatul va fi fatal – decesul (fig. 1).

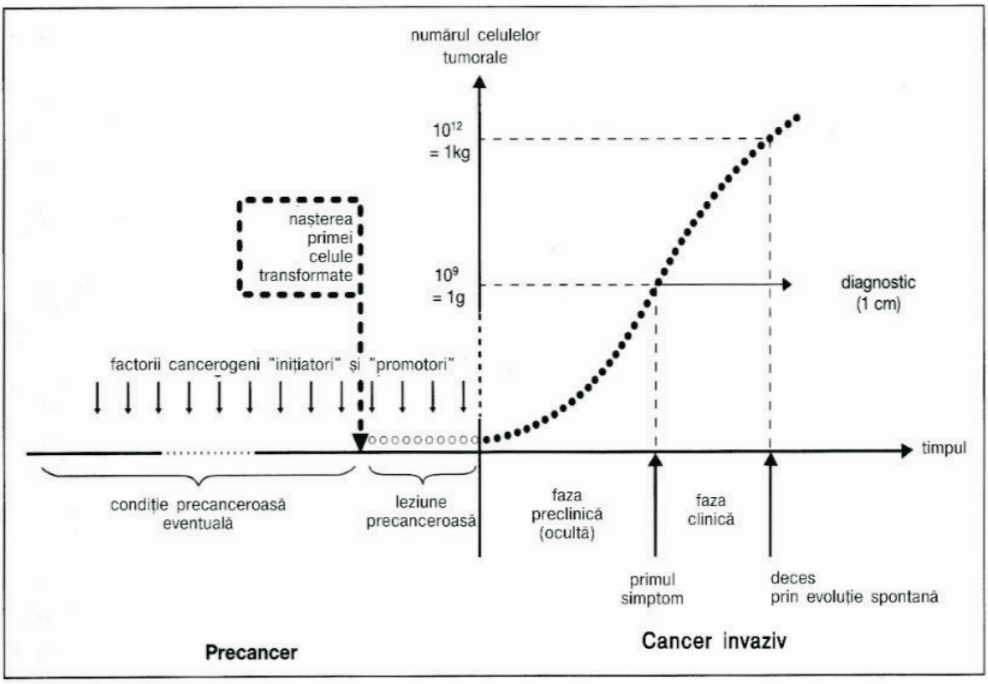


Fig. 1. *Oncogeneza*

Schema de transformare a celulei normale în canceroasă.

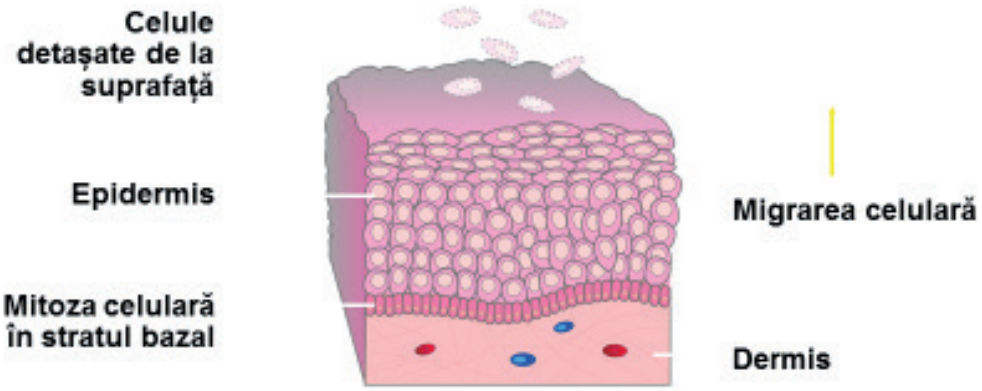


Fig. 2. *Exemplu de dividere şi creştere normală a celulelor*

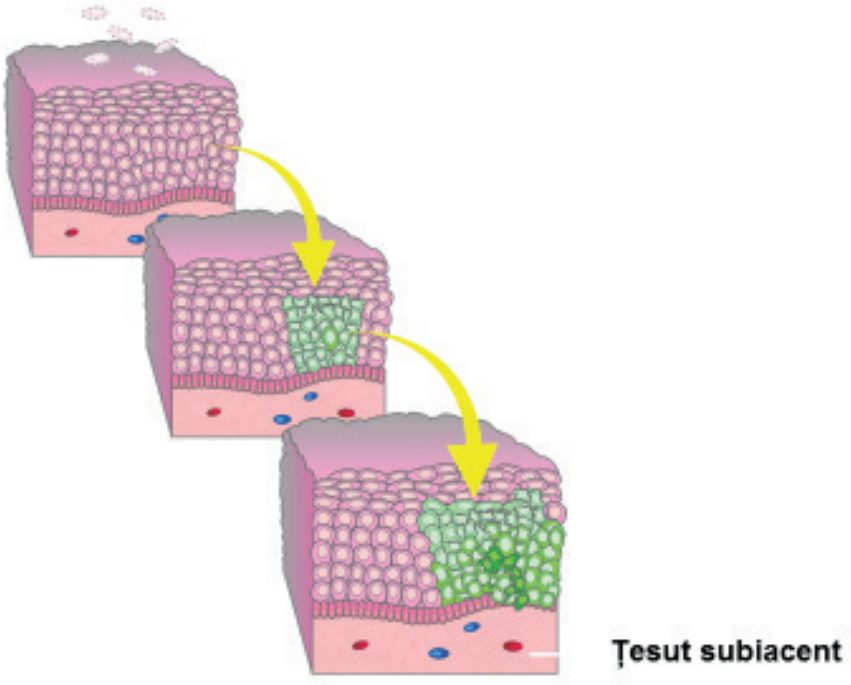


Fig. 3. *Începutul dezvoltării neoplaziei*

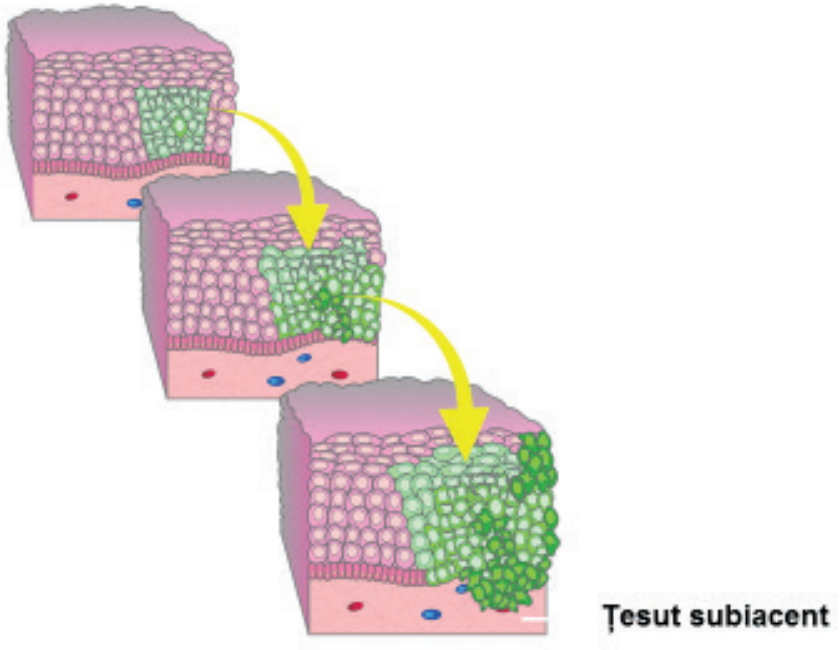


Fig. 4. *Tumoră (neoplasm)*

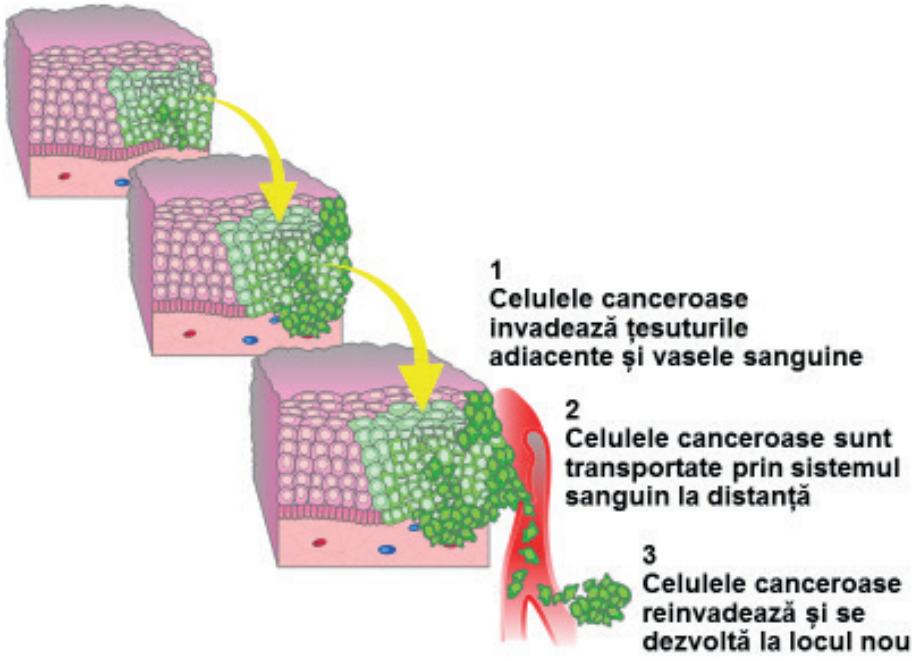


Fig. 5. *Invazie și metastazare*

Factorii cancerogeni:

Factorii interni:

1. hormonali:

a) hiperestrogenemia în cancerul mamar;
b) hiperandrogenemia în cancerul de prostată.

2. imunologici:

a) mielomul multiplu (plasmocitomul);
b) macroglobulinemia, maladia Waldenström;
c) agamaglobulinemia X (boala Bruton, în exclusivitate la băieţi);
d) imunodeficienţă cu timom;
e) imunodeficienţele dobândite (apariţia unor cancere după un transplant sau în SIDA).

Factorii externi:

1. chimici (în prezent se cunosc peste 20 de substanţe chimice cancerigene):

a) de origine culturală: tutunul, betel, qat;
b) de origine profesională: benzenul, arsenicul, ardezia, clorura de vinil, praful de lemn, rumeguşul, gudronul, funinginea, cromul, nichelul, aminele aromatice, industria cauciucului;

c) de origine alimentară: nitrozaminele, aflatoxinele, produsele alimentare afumate, grăsimile animaliere;
d) iatrogene: preparatele anticanceroase, estrogenii (Bojan O., 1984).

2. fizici – radiaţiile, oricare ar fi sursele, radiațiile dispun de energie suficientă pentru a altera ADN-ul.

Radiaţiile ultraviolete solare puţin penetrante stau la originea cancerelor cutanate: carcinomului spino–celular, bazocelular sau melanomului. Persoanele cu pielea „fragilă" (blonzii şi roşcaţii), ce dispun doar de o cantitate mică de pigment melanic protector, fiind expuse razelor solare, vor face mai frecvent cancere cutanate decât restul populaţiei. Astfel, o bună parte din populaţia australiană de origine britanică, sosită pe continent în sec. XVIII–XIX, și fiind expusă razelor solare puternice, a făcut cancer cutanat.

Radiaţiile ionizante naturale sau artificiale, folosite în industria contemporană sau cu scop terapeutic (radiodiagnostic, radioterapic), dispun de o mare putere cancerigenă. Primii radiofizicieni (W. Röntgen, 1895; Mari Sklodowska-Curie, 1898) şi primii medici radiologi (Jean Bérgonié) au plătit scump pentru dezvoltarea ştiinţei.

Accidentul de la Cernobâl (1986) a generat un număr impunător de cancere, îndeosebi tiroidian. Cele mai radiosensibile sunt celulele ce se reînnoiesc rapid (linia hematopoietică, epiteliul). Tropismul de iod pentru glanda tiroidă rămâne foarte vulnerabil în prezenţa iodului radioactiv. Unui risc înalt este supus copilul şi fătul. De aceea investigaţia radiologică a femeilor însărcinate trebuie limitată. Cele mai radioinduse sunt cancerele cutanate, mamar, pulmonar, tiroidian şi de celule sangvine (rezultatul exploziilor nucleare din 1945 din Japonia).

Responsabilitatea undelor electromagnetice în cancerogeneză este controversată. Studiile recente sugeraseră o sporire a riscului tumorilor cerebrale în urma folosirii pe larg a telefoanelor portabile (celulare), dar, în cele din urmă, acest risc nu a fost confirmat.

3. infecţioşi. Au fost indentificate virusuri oncogene la om cu mecanisme moleculare în oncogeneză.

ADN – virusuri:

- HHV8 (*human herpes virus*) – în boala Kaposi şi SIDA (în urma imunodeficienţei);
- EBV (*Epstein-Barr virus*) – în limfomul Burkitt (în Africa), limfomul imunoblastic (în toate ţările), cancerul nasofaringelui (în Asia de Sud-Est, în Africa de Nord);
- HBV (*hepatitis B virus*) – în hepatocarcinom;
- HPV (*human Papilloma virus* de diferite tipuri) – în cancerul sferei anogenitale, cancerul de col uterin, cancerele cutanate).

Retrovirusuri:

- HTLV-1 (*Human T-cell Leukemia virus*) – în leucemiile celulelor T la adulţi (în Africa, Caraibe, America de Sud).

În ultimul timp, tot mai insistent se vehiculează ideea că una dintre cauzele apariţiei cancerului gastric ar fi infecţia cu *Helicobacter pylori*. Acesta provoacă ulcerul gastroduodenal care, în cele din urmă maliznizează.

În Africa de Nord (Egipt, Algeria) este înregistrată cea mai înaltă incidenţă a cancerului vezicii urinare. Cauza principală – parazit şistosomul sau bilhartzioza (după numele savantului Thomas Bilhartz, care l-a descoperit).

Măsurile profilactice de combatere a infecţiilor sus–numite au contribuit la diminuarea evidentă a incidenței cancerului de col uterin în ţările civilizate (igiena sexuală, folosirea prezervativelor). Vaccinarea contra virusului hepatitei B a redus considerabil numărul cazurilor de cancer hepatocelular, iar eradicarea virusului Epstein-Barr a cazurilor de limfom Burkitt în Africa şi de cancer nazofaringian în Africa de Nord şi Asia de Sud. Lupta contra virusului imunodeficiente umane (HIV) de asemenea a contribuit la diminuarea incidenței virusului Epstein-Barr şi a tumorii Kaposi (Grros L., 1970; Benycsh–Melnic M., 1974; Zeuthen I., Klein G., 1974; Crişan M., 1984).

4. **Ereditari.** Unele cancere foarte rar se manifestă drept maladii ereditare (5–10%). De exemplu, cea 40% dintre retinoblastoame sunt ereditare. Biologia moleculară a identificat gene oncogene şi antioncogene, transmise prin ereditate, care joacă un rol favorizant sau defavorizant în originea cancerului. Retinoblastomul, este tumora ochiului la copiii mici, generată de absenţa antioncogenei Rb la unul dintre părinţi. Studiul oncogenelor și antioncogenelor este la început de cale.

Aceste progrese stau la originea oncogeneticii, obiectivul căreia este de a identifica persoanele cu riscuri, justificând o supraveghere sau o depistare specială şi în cazurile marcante de a da un sfat genetic familiilor afectate. Acesta e cazul agregării cancerelor de sân, de colon, de corp uterin, de ovare, de prostată şi de glandă tiroidă.

De regulă, cancerele ereditare, care nu depăşesc 5% din totalul cancerelor localizate mamar, colorectal, ovarian, neoplaziilor endocrine multiple etc., sunt în funcție de genele respective (tab. 1).

Tabelul 1. Cancerele ereditare

Maladii	Gena	Sediul tumorii
Sindromul Li-Fraumeni	**p53**	**Sân, localizări multiple**
Cancer ereditar mamar	**BRCA-1**	**Sân, ovare**
Sindromul Lynch	**HNPCC**	**Colon, stomac**
Neurofibromatoza tip 1 (Recklinghauzen)	**NF1**	**Sistemul nervos, sedii multiple**
Neurofibromatoza tip 2	**NF2**	**Sistemul nervos**
Polipoză adenomatoasă (sindromul Gardner)	**APC**	**Colon, rect**
Melanomul ereditar	**MTS1**	**Piele**
Scleroză tuberoasă de Bouneville	**TSC 2**	**Sistemul nervos, rinichi**
Retinoblastomul ereditar	**Rb1**	**Retină**

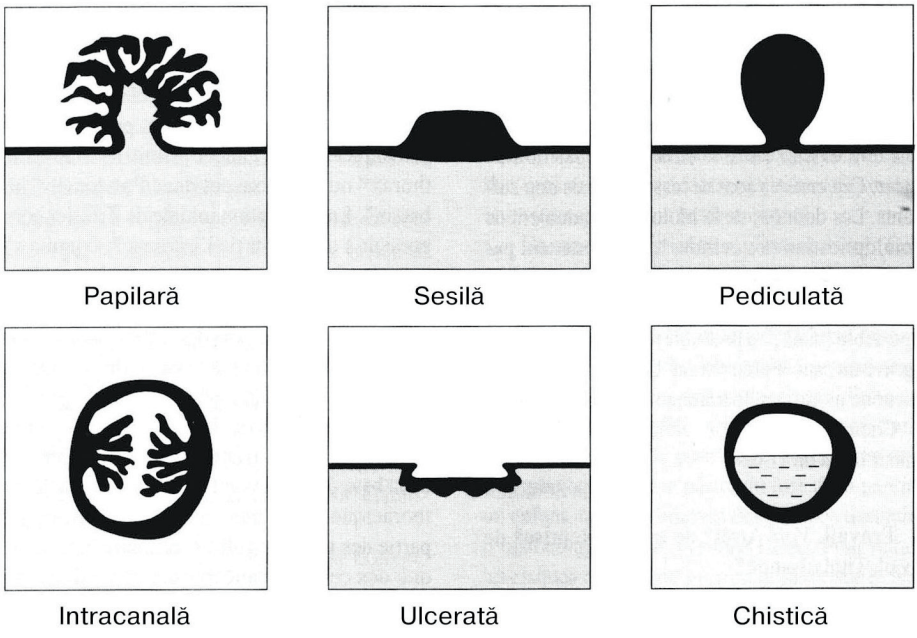
Neoplazii endocrine multiple tip 1	**MEN 1**	**Hipofiză, paratiroidă, pancreas**
Neoplazii endocrine multiple tip 2	**MEN 2**	**Tiroidă (medular), paratiroidă, suprarenale**
Maladia Von Hipel-Lindau	**VHL**	**Rinichi, suprarenale, sistemul nervos**
Tumora Wilms	**WT1**	**Rinichi**
Maladia Peutz- Iegers	**STK-11**	**Colon, testicul**
Neuromatoză bazocelulară (sindromul Gorlin)	**PTC**	**Carcinom cutanat**

Stările, maladiile precanceroase.

Termenul a fost propus de marele savant A. Babeş, completat de către francezul Menetrié. Stări precanceroase sunt maladiile cronice inflamatorii ale diferitor organe, sindroamele precanceroase genetice şi imunobiologice. Dacă nu sunt tratate, acestea pot evolua spre un cancer, de exemplu, displazia colului uterin, gastrita cronică atrofică.

Clasificarea macroscopică a tumorilor

Formele macroscopice: papilară, sesilă, pediculară, intracanalară (în lumenul organului), ulceroasă, chistică, circumscrisă, încapsulată, infiltrantă, fungică, multicentrică şi anulară (fig. 6):



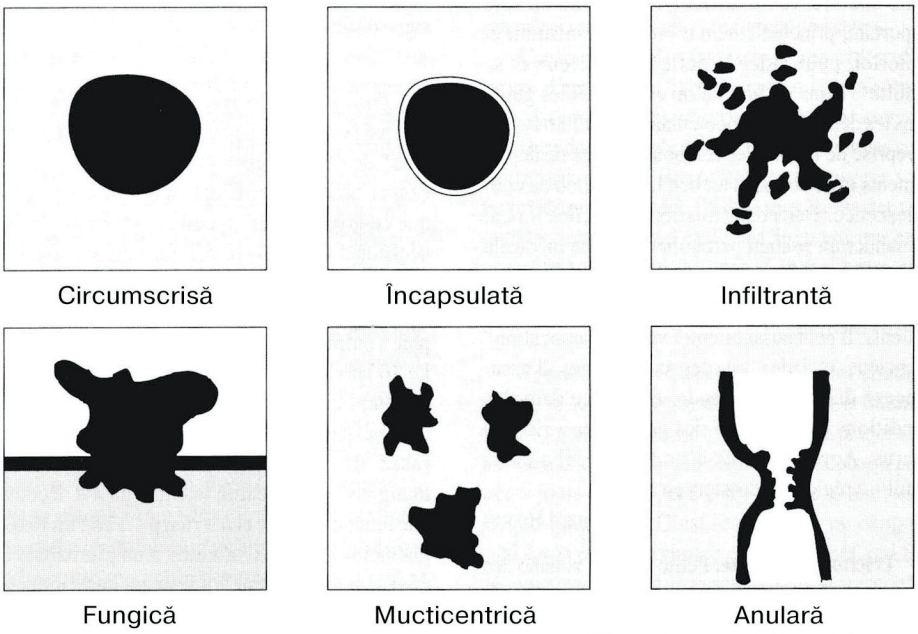


Fig. 6. *Forme macroscopice de tumori*

Clasificarea anatomopatologică a tumorilor

Formele histologice (Cabaune F., Bonenfant I., 1980; Gădăleanu V., 1984) depind, în fond, de localizarea tumorii (Vezi tabelul 2).

Tabelul 2

ŢESUTUL	TUMORILE MALIGNE
Epiteliu (85%): **- tegument cutanat** **- anexe cutanate** **- mucoasă (epiteliu cilindric)** **- glande**	**Carcinom (epiteliom)** **Carcinom pavimentos (spinocelular, epidermoid)** **Carcinom sudoripar sau sebaceu** **Adenocarcinom** **Adenocarcinom**
Ţesuturi conjunctive moi (5%): **- fibros** **- adipos** **- muscular striat** **- muscular neted**	**Sarcom** **Fibrosarcom** **Liposarcom** **Rabdomiosarcom** **Leiomiosarcom**
Ţesuturi osoase: **- osos propriu-zis** **- cartilaginos**	**Osteosarcom** **Condrosarcom**

Alte ţesuturi (10%): **- hematopoietic** **- nervos** **- melanogen** **- trofoblastic** **- embrionar**	**leucemie; maladii mieloproliferative; limfoame maligne (Hodgkin şi non-Hodgkin); disglobulinemii;** **glioblastom; Astrocitom** **Melanom malign** **Coriocarcinom** **Teratom malign, nefroblastom**

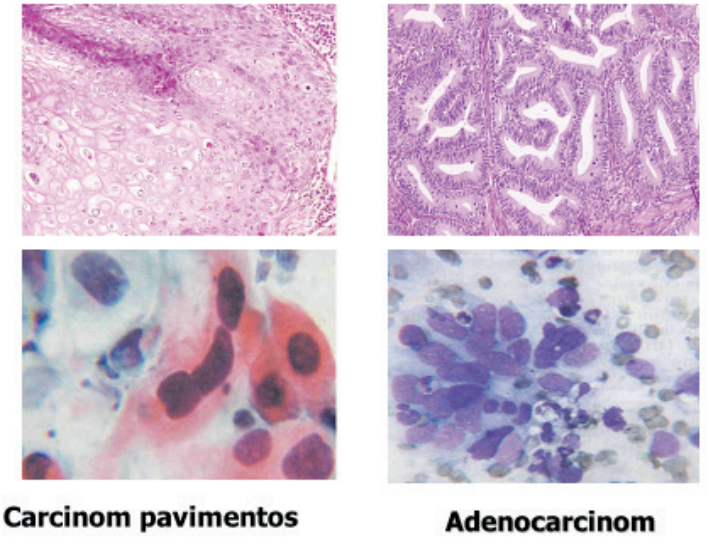


Fig. 7. *Forme de tumori maligne*

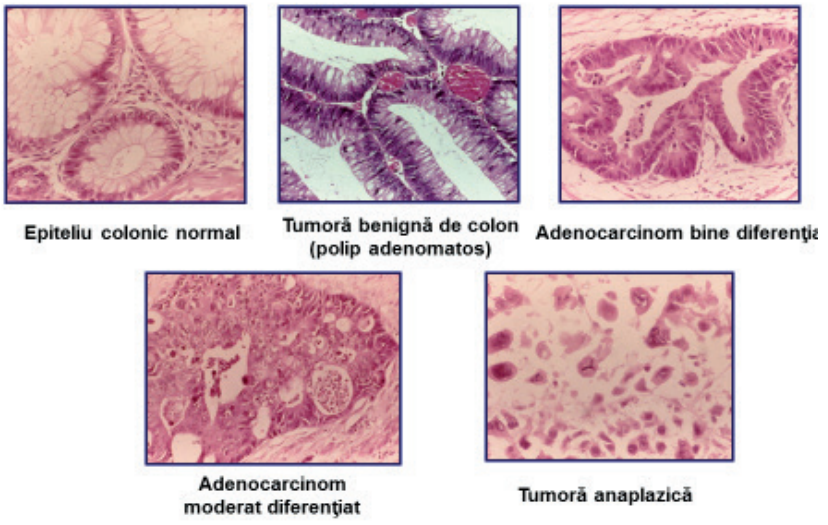


Fig. 8. *Aspecte histologice de diferenţiere*

Clasificarea clinică (TNM) a tumorilor

Scopul clasificării stadiale este să-l ajute pe clinician în elaborarea planului de tratament, în stabilirea prognosticului, în evaluarea rezultatelor terapeutice şi în schimbul de informaţii între oncologii din întreaga lume.

Sistemul internaţional de clasificare a tumorilor, propus de către chirurgul francez Pièrre Denoix în anii 1940–1950, ţine cont de extinderea anatomică a acestora. Sistemul TNM este bazat pe aprecierea a trei componente, marcate prin litere după cum urmează:

T (tumoră) – extinderea tumorii primare;

N (nodul) – starea ganglionilor limfatici regionali;

M (metastaze) – absenţa sau prezenţa metastazelor la distanţă.

Fiecare literă poate fi însoţită de un coeficient numerar. Componentul **T** poate fi codat de la T0, (când leziunea primitivă nu este decelabilă), până la T4, când tumorile se extind la ţesuturile sau chiar la organele adiacente. Uneori poate fi caracterizat şi prin dimensiuni (în centimetri sau în milimetri).

Componentul **N** poate oscila între N0 şi N 3, în funcţie de teritoriul ganglionilor limfatici implicaţi în procesul tumoral (metastaze regionale). Uneori, aceste metastaze sunt caracterizate și prin dimensiuni (în milimetri sau în centimetri). Se ia în considerare şi indicele de păstrare a mobilităţii sau imobilităţii ganglionilor limfatici.

Componentul **M** este codat prin M0–lipsa metastazelor, sau M1–prezenţa metastazelor la distanţă. Această stadializare ţine cont doar de datele clinice şi nu caracterizează datele chirurgicale, histopatologice etc.

În ultimul timp, sistemul TNM este completat cu simbolul **p**, care caracterizează histologic fie materialul operator, fie cel bioptic (al biopsiei). Simbolul **p** poate completa fiecare component pT, pN şi pM.

Clasificarea TNM a fost acceptată de către UICC (Uniunea Internaţională Contra Cancerului) şi confirmată la ultima şedinţă din 1998 (ATLAS-ul TNM, editat în limba română în 2000 sub redacţia conf. N. Ghidirim). Există şi alte sisteme de clasificare clinică a tumorilor. De exemplu, stadializarea în IV stadii (I, II, III, IV) cu cifre romane prin adăugarea literelor minuscule – a, b şi c. În stadializarea tumorilor organelor genitale feminine este folosit şi sistemul FIGO (Federaţia Internaţională a Ginecologilor şi Obstetricienilor). În stadializarea limfoamelor nu s-a acceptat sistemul TNM şi stadializarea proceselor este în conformitate cu clasificarea Ann Arbor, acceptată în 1971 (ATLAS-ul pTNM din 2000, varianta română N. Ghidirim).

1. **Carcinoame sau epitelioame:**

a. carcinoame epidermoide, pavimentoase sau spinocelulare sunt tumorile cu originea din epiteliul malpighian (bronhiile, ORL, colul uterin).

b. Adenocarcinoame cu origine din epiteliul glandular (mamar, pancreas, tubul digestiv).

c. Carcinoame paramalpighiene dezvoltate din epiteliul tranziţional (căile excretorii urinare).

2. **Sarcoame:**

- cu originea din ţesutul mezenchimal sunt clasificate în funcţie de ţesuturile de origine (os – osteosarcom; grăsos – liposarcom; muşchiul neted – leiomiosarcom; muşchiul striat – rabdomiosarcom; fibros – fibrosarcom etc.).

3. **Ţesuturi de origine ectodermică:**

a. Neuroectodermic – gliom, ependimom, tumoră din plexul choroid.

b. Mezoectodermic – meningiom, ganglioneurom, simpatoblastom, schwanom, melanom, tumori din sistemul endocrin diseminat APUD (Amine Precursor Uptake and Decar botilation) precusor Aminic capabil de decarboxilare (MEN I, MEN IIa, IIb, MEN III sau NEM (neoplazii endocriniene multiple).

4. **Tumori embrionare:**

a. tumori slab diferenţiate – neuroblastom, nefroblastom (tumora Wilms renală la copii), carcinom-placentar, testicular, ovarian.

b. Tumori diferenţiate: teratoame.

5. **Tumori mixte:**

- asocieri de structuri diferite, se întâlnesc foarte rar şi au un pronostic foarte malign.

Câteva definiţii comune pentru prevenţia cancerului

a. Profilaxia primară, primitivă. Înlăturarea factorilor ce ar provoca, ar favoriza apariţia cancerului.

b. Profilaxia secundară. Tratamentul stărilor precanceroase şi a tumorilor benigne.

c. Profilaxia terţiară. Dispensarizarea bolnavilor cu tratamentul recidivelor sau metastazelor.

Bibliografie

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL, editors. Global Burden of Disease and Risk Factors. New York: Oxford University Press; 2006
2. Warren GW, Toll BA, Irene Tami-Maury, Elen Gritz R. Tabacco use and cancer patient. in DeVita Jr. Lawrence TS, Rosenberg SA.(eds) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology. 10th edition. Wolters Kluwer 2015: 322-334.
3. Kushi L, Giovannucci E. Dietary fat and cancer. *Am J Med* (2002) 113:63S–70S10.1016/S0002-9343(01)00994-9
4. Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C, et al. Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Colorectal Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006; 295(6):643-654. doi:10.1001/jama.295.6.643.
5. Bouvard, Véronique et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat The *Lancet Oncology* , Volume 16, Issue 16,1599 - 1600
6. Boffetta P., Couto E., Wichmann J., Ferrari P et al. Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the european prospective investigation into cancer

and nutrition (EPIC*) J. Natl. Cancer Inst*. 2010;102:529–537. doi: 10.1093/jnci/djq072.

7. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J* Med. Massachusetts Medical Society; 2016 Aug 25; 375(8):794–8.
8. http://www.alcohol.gov.au/internet/alcohol/publishing.nsf/content/guide-adult
9. Grant DM. Cancer epidemiology. In Tannock I, Hill R, Bristow R, Harrington (eds) The basic science of onclogy. 5th edition, McGraw Hill 2013: 51-72.
10. Schrijvers D, Senn HJ, Mellstedt H, Zakotnik B, eds. *ESMO Handbook of Cancer prevention*. Geneva: Informa Healthcare 2008: 31-37.
11. Strickland PT, Kenler TW. Enviroment factors. In Niderhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE (eds) *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th edition Elsevier Saunders 2014: 127-141.
12. Lacave R, Larsen CJ, Robert J, eds. *Cancerologie fondamentale*. Paris: John Libbey Eurotext, 2005: 293-303.
13. Stephens FO, Aigner KR, eds. *Basics of oncology*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2009: 3-16.
14. Pecorino L. *Molecular biology of cancer*. Mechanisms, targets, and therapeutics. 3rd edition, Oxford 2015: 1- 19.
15. Miron L, ed. *Oncologie generală*. Bacău: Editura Egal, 2000: 27-40.
16. Schultz AW. *Molecular biology of human cancers – An advanced student's textbook*. New York, Springer 2007: 5-10.
17. Chang AE, ed. *Oncology – An evidence-based approach*. New York: Springer, 2006: 214-32.
18. Ruddon RW, ed. *Cancer biology*. 4th edition. New York: Oxford University Press, 2007: 17- 55.
19. Cornelia Nițipar. Carcinogeneza. Oncologie generală, manual universitar. București, 2019.
20. Rodica Anghel, Ruxandra Ortansa Mitulescu. Clasificarea stadială în cancer. Oncologie generală, manual universitar. București, 2019.

CAPITOLUL

IV

PRINCIPII DE BIOLOGIE TUMORALĂ

Lucian Miron

Dezvoltarea cancerului este un proces multistadial caracterizat de acumularea de alterări genetice, proces numit *oncogeneză*. Acestea pot lua forma mutaţiilor (modificarea secvenţei codului ADN), deleţiilor (pierderea unei secvenţe de ADN), amplificărilor (copii multiple ale aceleiaşi secvenţe de ADN) sau modificărilor epigenetice (diferenţe în expresia genelor care nu sunt atribuite modificărilor intrinseci în secvenţa ADN-ului, ci a alterărilor care modifică capacitatea unei gene de a fi transcrisă) (1).

1. Bazele genetice ale transformării maligne

Cauzele apariţiei cancerelor sunt numeroase şi variate, incluzând factorii de mediu (factorii exogeni), predispoziţia genică, hormonii şi vârsta (factorii endogeni). Aceşti factori determină sau contribuie la transformarea celulelor normale în celule canceroase prin perturbarea unui spectru larg de căi fiziologice. Indiferent de etiologie, toate cancerele survin ca urmare a unor evenimente genetice şi epigenetice. Majoritatea se produc în cursul vieţii individului, la nivelul celulelor somatice. În absenţa reparării, mutaţiile somatice sau dobândite se vor transmite celulelor-fiice, conducând la formarea unei *clone*. Deoarece apar la nivelul celulelor somatice, asemenea mutaţii, nu pot fi transmise la descendenţi, deci, nu sunt ereditare. Uneori, anumite mutaţii care predispun la apariţia cancerului, survin la nivelul celulelor germinale. Asemenea mutaţii se transmit de la o generaţie la alta şi au ca rezultat agregarea familială a unor cancere specifice.

Indiferent dacă survin spontan la un singur individ sau la mai multe persoane dintr-o familie, ca un caracter ereditar, cancerul este considerat o boală cu mecanism genetic, deoarece iniţierea şi dezvoltarea unei tumori implică producerea în cascadă a unor mutaţii multiple în diferite gene ce controlează proliferarea, repararea ADN-ului, ciclul mitotic şi moartea celulară.

ADN-ul deţine informaţia genetică codificată pentru realizarea caracterelor specifice unui organism. Unitatea fundamentală de informaţie ereditară este **gena** – un segment de ADN care determină un caracter (o genă – o proteină – un caracter). În genom sunt circa 100 - 210000 de gene. Expresia genelor se referă la **transcripţia** unei gene. Capătul 5-terminal al oricărei gene, care conţine nucleotidele implicate în reglarea expresei, se numeşte **promotor**.

Mutaţiile

Majoritatea carcinogenilor exogeni sunt mutageni deoarece induc mutaţii ale ADN-ului fie prin formarea de legături covalente („aducţi") ADN sau determinând leziuni cromozomiale (ex. rupturi dublu-catenare –DSB). Mutaţiile sunt de mai multe tipuri: tranziţii, transversii, inserţii, deleţii şi translocaţii cromozomiale.

Amplificarea genică este tot o mutaţie care constă în creşterea numărului de gene de la cele 2 copii, prezente în genomul diploid, la sute de copii în celulele canceroase.

Modificarea structurii unei gene normale, numită mutaţie, produce o variantă genică („alelă"), normală sau modificată (anormală).

Pentru ca o celulă normală să se transforme în una canceroasă sunt necesare în medie şase mutaţii. Rata medie a mutaţiilor este de aproximativ 10^{-6} per genă şi per celulă. Probabilitatea ca oricare celulă din cele 10^{14} ale unui organism uman să sufere cele şase mutaţii succesive este de aproximativ $10^{14} \times 10^{-36}$ sau 10^{-22}. Apariţia cancerului este explicată prin două mecanisme:

1. Unele mutaţii stimulează proliferarea celulară, generând o populaţie numeroasă de celule – ţintă pentru mutaţiile următoare;
2. Alte mutaţii afectează stabilitatea întregului genom, determinând creşterea ratei globale a mutaţiilor. Sunt necesare mutaţii multiple ale genelor celulare pentru a genera malignitatea.

Majoritatea cancerelor sunt *monoclonale* (o tumoră este formată de expansiunea clonală a unui singur precursor celular care a suferit mutaţii la nivelul genelelor-cheie, determinând creşterea necontrolată).

Sunt două clase majore de gene care contribuie la carcinogeneză: oncogenele şi genele supresoare de tumori (GST).

I. Protooncogenele – gene ale căror funcţii se amplifică în carcinogeneză

Transformarea celulei normale în una malignă necesită o serie de mutaţii în gene numite *oncogene* care contribuie la neoplazie când funcţia lor este alterată. Oncogenele joacă un rol esenţial în controlarea proliferării celulare şi în codificarea factorilor de creştere şi a factorilor transcripţionali, promovând creşterea autonomă a celulelor canceroase. Genele celulare normale sunt denumite protooncogene, iar variantele lor activate - ***oncogene celulare*** (c-*onc*). Activarea acestor gene este rezultatul unor mutaţii cu câştig de funcţie. Oncogenele au efect dominant la nivel celular şi, în consecinţă, o singură alelă mutantă (activată) este suficientă pentru modificarea fenotipului celular. Sunt cunoscute sute de oncogene umane implicate ca protooncogene care au potenţialul de a fi convertite în oncogene. Onogenele reprezintă „motorul" cancerului! Cele dominante codifică proteine activate în tumori prin mecanisme precum: translocaţii, amplificare şi mutaţii punctiforme.

În celula normală, protooncogenele sunt reglatorii proliferării celulare şi diferenţierii, iar varianta activată (oncogena) promovează creşterea celulară în absenţa semnalelor mitogenice. Produsul de sinteză al oncogenelor se numeşte *oncoproteină* şi se aseamănă cu produsul normal numit protooncoproteină care reprezintă un element reglatoriu normal. Sinteza oncoproteinelor în celulele transformate malign nu este dependentă de factorii de creştere sau de alte semnale externe stimulatorii (3).

Un număr mare de protooncogene au fost identificate în ultimele două decade. Ele exercită roluri multiple, participând în funcţiile celulare asociate cu creşterea şi proliferarea celulară. Proteinele codificate de oncogene pot funcţiona ca: receptori

pentru factorii de creştere, factori de creştere, molecule de semnal al transducţiei, factori de transcripţie şi componente ale ciclului celular.

Protoonogenele funcţionează normal într-o mare varietate de procese biologice. În funcţie de nivelul celular, la care acţionează proteinele codificate de acestea, oncogenele pot fi clasificate în mai multe categorii:

- oncogene care codifică factorii de creştere celulari (ex. PDGFRB)
- oncogene care codifică receptorii factorilor de creştere (ex. EGFR, RET)
- oncogene care codifică componentele căilor de semnalizare intracelulară (ex. RAS, ABL);
- oncogene care codifică proteine nucleare, în special factorii de transcripţie (ex. MYC);
- oncogene care codifică proteine implicate în controlul ciclului celular (ex. MDM2).

Fiind gene *dominante*, majoritatea mutaţiilor responsabile de activitatea oncogenelor survin la nivelul celulelor somatice, mutaţiile germinale fiind probabil incompatibile cu dezvoltarea embrionară.

Activarea oncogenelor în celulele somatice se poate realiza prin mai multe mecanisme:

- prin mutaţii punctiforme (ex. genele familiei *ras*; protooncogena *ras* codifică o proteină membranară G responsabilă pentru *transducţia semnalului* celular; mutaţiile genei *ras* sunt implicate în 30% din cancere inclusiv melanoame, plămân şi pancreas)
- translocaţii cromozomiale (au fost descrise peste 40 de asemenea translocaţii cu potenţial activator al unor oncogene, în special în limfoame şi leucemii)
- amplificare genică, fenomen care are ca şi rezultat producerea mai multor copii ale unor oncogene normale structural (ex. oncogenele *myc* şi *erb*).
- inserţie virală (mutaţie inserţională) precum în cazul retrovirusurilor oncogene de exemplu HTLV1
- declanşarea de semnale de transducţie, stimulate când factorii de creştere se leagă de receptori de suprafaţă, şi aceste căi conţin protooncogne implicate în lanţul de semnal biologic.

O parte dintre oncogenele umane sunt reprezentate de familia RAS. Proteinele RAS transduc semnalul mitogen şi activitatea lor este reglată dacă se leagă de guanozid trifosfat (GTP) sau de guanozid difosfat (GDP). Astfel, activitatea RAS reflectă balanţa dintre factorii de guanozid nucleotid (GEF), care activează RAS, şi proteinele de activare ale guanozid trifosfat, care hidrolizează RAS legat de GTP la GDP. Mutaţiile RAS oncogenic afectează aminoacizii terminali, importanţi pentru interacţiunea cu GAP. De exemplu, gena NF-1 este un GAP care îşi pierde funcţia prin mutaţii în boala neurofibromatoză. RAS activat declanşează trei căi paralele: calea MAP kinazei (activează factorii transcripţionali), calea RAL/CDC42 (reglează modificări membranare şi de citoschelet) şi calea PI3K (afectează mai multe funcţii celulare, inclusiv sinteza proteinelor şi apoptoza).

II. Genele supresoare de tumori (antioncogene) - gene ale căror funcţii sunt pierdute în cursul carcinogenezei

Genele supresoare de tumori (GST) determină inhibarea proliferării celulare. Versiunile mutante ale GST din celulele canceroase au activitatea pierdută. Ambele copii alele trebuie să fie inactivate înainte ca funcţia genei supresoare de tumori să fie pierdută, rezultând absenţa unei proteine normale. Aceasta înseamnă că două evenimente sau mutaţii trebuie să se producă în prima şi apoi în a doua alelă. Mutaţiile cu pierderea funcţiei acestor gene duc la proliferarea şi creşterea celulară necontrolată şi la apoptoza ineficientă (4). Genele supresoare ale creşterii tumorale se manifestă ca gene *recesive* la nivel celular, pentru convertirea fenotipului fiind necesară pierderea sau mutaţia ambelor alele (inactivare alelică). Studiile citogenetice au permis identificarea mai multor mecanisme de inactivare a celei de-a doua copii a unei gene supresoare în cancerele ereditare:

Deleţii recombinări somatice – prima dovadă a existenţei acestui fenomen la nivelul celulelor somatice;

- pierderea unui cromozom asociată cu duplicarea cromozomului restant
- pierderea unei copii funcţionale a unei gene supresoare a creşterii tumorale a fost denumită pierderea heterozigozităţii (*loss of heterozygosity*, LOH) – mecanismul cel mai frecvent de inactivare a celei de-a doua alelele produse prin moştenirea unei gene supresoare a creşterii tumorale mutante

Genele supresoare ale creşterii tumorale codifică proteine cu funcţii extrem de diverse: receptori membranari (ex. PTCH), proteine citoplasmatice (ex. APC, NF1) sau proteine nucleare (p53, Rb1, VHL, WT1, TM, BRCA1 etc).

Genele supresoare ale creşterii tumorale au fost clasificate de Vogelstein şi Kinzler (1996) în două categorii majore: gene *gate-keeper* („portar") şi gene *caretaker* („îngrijitor").

Genele *gate-keeper* care codifică proteine implicate direct în controlul creşterii celulare (de exemplu, inhibând mitoza sau promovând apoptoza). Funcţia lor este critică pentru supresia tumorală. Exemple de gene *gate-keeper* sunt: APC, VHL, TP53, NF1 sau PTEN. Mutaţiile germinale ale tuturor acestor gene determină producerea unor boli genetice cu risc crescut de dezvoltare a cancerului şi prezintă o transmitere genetică de tip dominant (vezi sindromul Li-Fraumeni)

Genele *caretaker* codifică proteine implicate în menţinerea stabilităţii genomului şi fac parte din familia genelor de reparare a ADN-ului. Între genele *gate-keeper* şi genele *caretaker* nu există o delimitare precisă. Astfel, BRCA1 şi BRCA2 sunt gene *gate-keeper* prin activitatea de control a transcripţiei şi gene *caretaker* prin intervenţia în calea de reparare a rupturilor din ADN.

Alterările acestor gene au drept consecinţă creşterea frecvenţei mutaţiilor la scara întregului genom, inclusiv a protooncogenelor şi a genelor supresoare de tumori, determinând fenomenul de instabilitate genomică. Enzimele, care promovează degradarea proteinelor de către proteasomi, funcţionează ca gene supresoare.

III. Genele de reparare ADN-ului

Genomul celular este vulnerabil la influenţele unei mari categorii de factori exogeni şi endogeni. Sunt recunoscute mai mult de 100 de forme distincte de leziuni ale ADN-ului, de la modificarea bazelor azotate până la rupturi intracatenare. Mutaţiile şi alterările celulare, identificate în celulele canceroase, reprezintă numai o fracţie din cele care survin în cursul vieţii umane, deoarece marea majoritate sunt înlăturate de unul dintre multiplele mecanisme de reparare.

Repararea leziunilor ADN-ului reprezintă o barieră importantă împotriva mutaţiilor determinate de carcinogeni şi de anomaliile endogene. Dacă leziunile ADN-ului nu sunt reparate înaintea procesului de diviziune (replicare) celulară, aceasta poate contribui la carcinogeneză. Studiile structurale au identificat cinci căi majore de reparare a ADN-ului în celulele normale şi maligne:

- excizia nucleotidelor (NER) – corectează leziunile nucleotidelor induse de radiaţiile UV
- excizia bazelor (BER)
- lichidarea erorilor de împerechere (MMR) - corectează erorile care apar în cursul replicării ADN-ului, erorile de împerechere a bazelor, inserţiile scurte sau deleţiile. Sistemul MMR elimină mutaţiile unice la nivelul bazelor purinice şi pirimidinice, şi leziunile prin inserţii, deleţii din cursul replicării ADN-ului. Genele MMR, precum MSH2, MLH1, sunt mutante în sindromul Lynch
- recombinarea secvenţelor terminale omoloage (HR) sau neomoloage (NHR) în cazul rupturilor dublu catenare (DSB); DSB apar după radioterapie, chimioterapie. Genele BRCA1 şi NBS1 sunt implicate în acest tip de reparare.
- sinteza de ADN translezională.

Celule mamiferelor utilizează primele trei căi de reparare pentru menţinerea integrității genomice. Aceste căi de reparare nu sunt consecutiv activate în celule, dar sunt controlate foarte precis. Când una din căi este întreruptă, alta poate parţial compensa funcţia, mai ales dacă este supractivată. Defectele în majoritatea acestor căi determină predispoziţia la cancer (5). Căile de reparare a ADN-ului conţin numeroase gene supresoare, mutante atât în cancerele familiale, cât şi în cele sporadice. Mutaţiile, care afectează diferite căi de reparare, sunt asociate cu sindroame de cancere familiale specifice (ex. sindromul Lynch 2, sindromul ataxie-teleangiectazie etc).

Mutaţiile ADN-ului în celulele mamiferelor sunt frecvente şi pot fi cauzate de factori multipli. Pentru a menţine integritatea genomică, celulele utilizează sistemele de reparare al ADN-ului şi punctele de control (*cell-cycle checkpoints*) care asigură ca rupturile lanţurilor de ADN să fie reparate înainte ca celula să progreseze în ciclul celular.

Genele de reparare a ADN-ului afectează proliferarea sau supravieţuirea indirect, prin influenţarea capacităţii organismului de a repara leziuni neletale în alte gene incluzând protooncogenele, genele supresoare de tumori şi genele care reglează apoptoza.

Unele defecte în mecanismele de reparare a ADN-ului pot predispune la mutaţii

în genom şi, astfel, la transformarea neoplazică. Această predispoziţie la mutaţii se numeşte **fenotip mutator,** iar genele implicate în mecanismele de reparare – ***gene mutator***. Cu unele excepţii, sunt necesare mutaţii în ambele alele ale genelor de reparare a ADN-ului pentru a induce ceea ce se numeşte *instabilitate genomică* - capacitatea de achiziţii sau de reparare a mutaţiilor în absenţa unor factori cauzatori. În acest sens, genele mutator pot fi considerate gene supresoare.

Mutaţiile funcţionale ale genelor de reparare a ADN-ului accelerează acumularea mutaţiilor genelor supresoare de tumori şi protooncogenelor.

De exemplu, gena ATM (pe cromozomul 11) codifică o proteină implicată în detecţia leziunilor ADN-ului, cu un rol important în progresia celulei în ciclul celular. Rupturile dublu-catenare (DSB) multiple duc la o rată crescută a rearanjamentelor cromozomiale, determinând sindroame precum sindromul ataxie telangiectazie, asociat cu ataxie cerebeloasă progresivă şi creşterea incidenţei anumitor malignităţi (limfoamele şi leucemiile) şi răspunsului la tratamentul cu radiaţii ionizante (6).

Anomaliile citogenetice în cancer sunt consecinţa *instabilităţii genomice* caracteristică tuturor cancerelor şi responsabilă de creşterea numărului mutaţiilor generatoare de neoplazii. Modificările oncogenetice induc activarea persistentă a căilor semnalelor de transducţie a creşterii, supresia morţii celulare (apoptoza) sau senescenţa, alterarea punctelor cruciale de control a ciclului celular şi/sau moartea celulară programată asigurând supravieţuirea pe termen lung sau imortalitatea. Numeroase mutaţii ale oncogenelor perturbă căile apoptotice (7).

IV. Genele landscaper

Un alt grup de gene, a căror mutaţii duc la o susceptibilitate semnificativă de cancer, este clasa genelor *landscaper* (peisagistice). Produsul codificat de aceste gene contribuie la creşterea tumorală prin afectarea micromediului stromal, generând proliferarea celulară necontrolată. Creşterea celulelor depinde atât de interacţiunile intercelulare, cât şi de interacţiunea dintre celulă şi proteinele matricei extracelulare. Aceste mecanisme îşi exercită controlul prin reglarea proteinelor matricei extracelulare, a markerilor celulari de suprafaţă, a moleculelor de adeziune celulară şi a factorilor de creştere celulară. Celulele comunică unele cu altele atât direct, cât şi prin intermediul moleculelor implicate în *transducţia* semnalului biologic. Anomalii ale celulelor stromale, provenind din produsul genelor *landscaper* defectuoase, pot induce anomalii ale creşterii celulare în epitelii, provocând carcinoame.

Cascada biochimică constă din proteine de semnal. Acestea apar la nivelul matricei extracelulare şi joacă un rol foarte important în reglarea a numeroase aspecte ale vieţii celulare. Genele *landscaper* codifică produşi din compoziţia membranelor în care celulele trăiesc. De exemplu, s-a constatat că moleculele cu greutate moleculară mare, precum *glicoproteinele* şi *proteoglicanii,* au rol structural şi au fost asociate transducţei. În matricea extracelulară există molecule proteolitice cu rol de degradare (clearing) a moleculelor care nu mai sunt necesare precum factorii de creştere, moleculele de adeziune şi alte molecule din spaţiul intercelular. Se consideră ca genele landscaper controlează mecanismele prin care aceşti factori sunt degradaţi eficace. Caracteristicile diferite ale acestor membrane duc la efecte celulare diferite precum şi

la rate diferite de proliferare sau de diferenţiere. Aceste condiţii generează semnale de creştere tumorală şi fenotipul malign (6).

V. Modificări epigenetice

Termenul de *epigenetic* se referă la orice informaţie implicată în reglarea expresiei genelor ce nu codifică secvenţa de ADN şi care pot fi transmise în succesiunea generaţiilor de celule în timpul diviziunii celulare. Epigenetica implică reglarea proceselor critice intracelulare care modifică informaţia genetică în genom, utilizând alte informaţii decât secvenţa de ADN. Este definită ca modificarea ADN-ului sau a factorilor asociaţi cu valoare informaţională care sunt menţinuţi în cursul diviziunii celulare, alţii decât cei incluşi în secvenţa ADN-ului. Rolul moştenirii epigenetice pare să fie critic în reglarea a numeroase procese incluzând: creşterea celulară, metabolismul şi diferenţierea. Reglarea epigenetică implică cel puţin trei mecanisme interconectate: metilarea ADN-ului, modificările posttranslaţionale ale histonelor şi alterările cromatinei ce acţionează la distanţă precum modificările proteinelor specifice care se leagă de secvenţele insulatorii. Toate tumorile prezintă mutaţii în genele răspunzătoare de codificarea proteinelor care controlează epigenomul. O serie de enzime modifică cromatina, histonele şi nucleozomii (reglarea metilării, deacetilarea).

Cea mai bine studiată alterare epigenetică în cancer – *metilarea* ADN-ului, constă în o modificare covalentă a ADN-ului: transferarea unei grupe metil de la S-adenozid-metionină la poziţia C5 a citozinei de către o familie de citozin-ADN-5-metiltransferaze (DNMT). A devenit evident că anumite gene supresoare pot fi inactivate nu numai prin modificări structurale, ci şi prin inactivarea genei prin fenomenul de *hipermetilare* a secvenţei promotoare a genei fără modificări în secvenţa bazelor din structura ADN-ului.

O caracteristică a celulelor canceroase este capacitatea de a acumula şi de a supravieţui cu mutaţii genetice. Celulele normale nu prezintă numai capacitatea de a identifica şi de a repara leziunile ADN-ului, dar şi de a preveni înmulţirea celulelor-fiice cu mutaţii prin mecanisme de sinucidere precum apoptoza (3).

2. Relaţia între ciclul celular şi carcinogeneză

Dereglarea ciclului celular

Un pas critic în oncogeneză sunt modificările în genele care reglează creşterea şi comportamentul celulei astfel încât pot duce la proliferarea necontrolată.

Marea provocare biologică pentru celulele proliferante este asigurarea unei copii fidele a celor peste 3 milioane de baze de ADN (faza S) şi distribuirea egală a cromozomilor între celulele unei fiice (mitoza). Numărul imens de celule ale organismului trebuie să se replice şi să se diferenţieze aproape perfect, de fiecare dată.

Procesul diviziunii este foarte similar în celulele maligne și în cele normale. În numeroase cazuri, cancerele prezintă pierderea controlului ciclului celular.

Ciclul celular

Stadiile, prin care o celulă se divide, constituie *ciclul celular* (fig. 1.)

Reproducerea celulelor normale se compune din mai multe faze iniţiate biochimic de stimuli interni şi externi, şi modulate de mecanisme. Fazele ciclului celular sunt:

a. Faza Go (gap 0 sau faza *de repaus*) – celulele acumulează ATP şi cresc în

dimensiuni, fiind programate să exercite funcţii specializate; majoritatea celulelor nu se divid şi rămân în această fază.

După stimulare de către semnalele interne sau externe, o celulă va parcurge secvenţele următoare:

b. Faza G1 (gap 1 sau *interfază*) – are loc sinteza de proteine, ARN şi enzime necesare pentru sinteza de ADN; spre sfârşitul fazei are loc accelerarea sintezei ADN-ului; durata este de ~ 8 ore.

c. Faza S (de sinteză a ADN-ului) – conţinutul de ADN celular se dublează

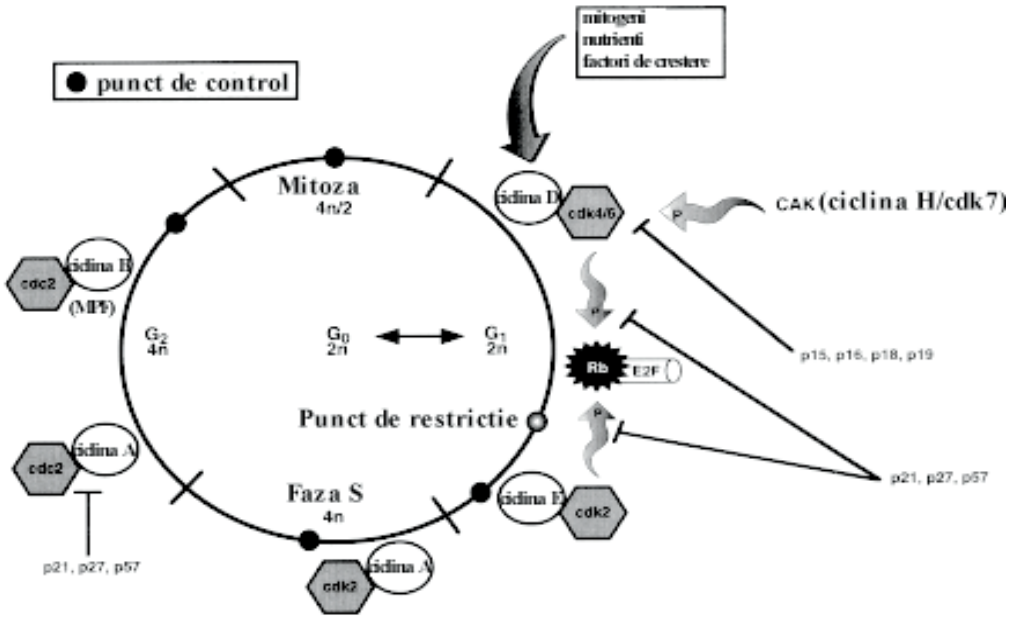


Fig. 1. Reprezentarea schematică a reglării fazelor ciclului celular (după Nguyen L.Q.,1998)

d. Faza G2 (gap 2) – sinteza ADN-ului se opreşte, dar continuă sinteza de proteine şi de ARN precum şi de precursori microtubulari ai fusului celular.

e. Faza M (mitoză) – sinteza de proteine şi de ARN scade brusc, iar materialul genetic este împărţit între cele două celule-fiice (durata ~ 1h).

După încheierea mitozei, noile celule intră în faza Go sau G1.

Trecerea celulei prin diferite faze ale ciclului celular este coordonată şi reglată de un set de proteine numite *cicline,* şi de asociaţia acestora cu *ciclinele dependente de kinaze* (CDK). Acestea orchestează tranziţia celulelor prin ciclul celular prin fosforilarea substratului proteic, cu roluri diverse în diviziune.

Reglarea ciclului celular

Prin reglarea ciclului celular se asigură un control precis al duplicării ADN-ului şi o diviziune celulară corectă care să protejeze împotriva pierderii informaţiei genetice.

Evoluția ciclului celular este controlată de factori pozitivi, care asigură succesiunea fazelor ciclului celular, şi factori negativi, ce blochează ciclul celular într-o anumită fază. Factorii pozitivi sunt *ciclinele* şi kinazele dependente de cicline care acţionează specific în fiecare fază a ciclului celular. Factorii negativi sunt cunoscuţi ca inhibitori ai kinazelor ciclin-dependente (CDR).

Există două clase principale de inibitori ai CDK: familiile Cip/Kip şi INK4/ARF. Pierderea controlului ciclului celular duce la pierderea controlului creşterii şi, adesea, la anomalii ale creşterii celulare (tumori sau defecte ale dezvoltării).

În cadrul ciclului celular, au fost identificate mai multe „puncte de control" funcţionarea cărora este crucială în protecţia genomului normal. Celulele normale dispun de mecanisme care depisteză anomalii ale secvenţelor ADN. Când ADN-ul este lezat sunt activate mecanisme de reparare care înlocuiesc nucleotidele lezate cu altele normale. Aceste mecanisme sunt foarte importante în reproducerea celulară pentru a asigura ca materialul genetic al celulei-fiice să fie o copie exactă a celulei parenterale. Punctele de control ale ciclului celular (*checkpoints*) monitorizează avansarea ordonată a ciclului celular. Când apare un defect, celula nu poate trece punctul de control, iar ciclul celular este blocat până la corectarea acestuia. Astfel, organismul poate controla creşterea celulară normală, eliminând orice celulă cu defect înainte ca acesta să fie transmis la descendenţii.

Punctul de control G1 duce la blocarea (arestul) ciclului celular ca răspuns la lezarea ADN-ului, asigurând că mutaţia ADN-ului nu se replică în cursul fazei S. Punctul de control G2 blochează ciclul celular ca răspuns la lezarea ADN-ului sau la nereplicărea acestuia pentru a asigura completarea optimă a fazei S. Punctul de control M stopează segregarea cromozomială ca răspuns la nealinierea filamentelor fusului mitotic (9).

Influenţa reciprocă între activarea şi dezactivarea CDK la diverse faze ale ciclului celular este cheia avansării şi reglării acestuia, fiecare fază oferind unul sau mai multe situsuri de control specifice (fig. 1.).

Transformarea malignă necesită acumularea mutaţiilor la nivelul ADN-ului celular, rezultatul fiind proliferarea necontrolată, ieşirea ciclului celular de sub mecanismele de control endogen, lezarea „punctelor de control" (checkpoint) şi a factorilor inhibitori externi şi rezistenţa la moartea celulară.

Pierderea mecanismelor normale de control al ciclului celular sau transformării maligne cel puţin a unuia dintre mecanismele esenţiale (precum: p16INK4a, CYCLIN D, CDK 4 şi RB).

Studiile recente pe celulele maligne în cultură, asociate cu analiza genetică, au demonstrat că în cancerele umane survin modificări la nivelul a cel puţin **cinci căi** de semnal (10) care controlează:

- funcţia protein fosfatazei 2A (PP2A)
- menţinerea telomerilor,
- activarea genelor **ras**,
- calea genei supresoare Rb
- calea p53.

Ciclul celular în celulele canceroase

Celulele canceroase sunt caracterizate de anomalii în controlul ciclului celular. Trăsături importante ale ciclului celular malign sunt:

- proliferare necontrolată în absenţa necesităţilor fiziologice
- durata fazei S şi M normală
- scurtarea fazei G1
- eşecul mecanismelor de control a ciclul celular
- absenţa declanşării blocajului (arestului) ciclului celular sau a morţii programate în prezenţa leziunilor ADN-ului
- instabilitatea genomică cu acumularea mutaţiilor în gene multiple

Semnalele mitotice conţin frecvent protooncogene activate, majoritatea fiind tirozin-kinaze ţintite de moleculele numite inhibitori tirozin-kinazici (TKI) şi de anticorpii monoclonali.

În numeroase cancere, CDK (kinazele dependente de cicline) sunt supraactivate sau proteinele inhibitorii de CDK nu sunt funcţionale. CDK specifice sunt active numai în anumite perioade ale ciclului celular. Din aceste motive este raţional a ţinti terapeutic funcţia CDK pentru a preveni proliferarea necontrolată a celulelor canceroase. Au fost dezvoltaţi inhibitorii de CDK utilizaţi în tratamentul cancerelor. **Palbociclib** (Ibrance) este primul inhibitor de CDK4/6 care a demonstrat rezultate încurajante în cancerele mamare, estrogen-pozitive, HER2 negative, în asociaţie cu letrozol (hormonoterapic, inhibitor de aromatază) în formele hormonorezistente.

3. Modificări esenţiale pentru transformarea malignă

Cancerul poate fi definit ca o dezordine celulară caracterizată de acumularea progresivă a unei mase de celule, ca rezultat al reproducerii celulare excesive, necompensate de o pierdere celulară adecvată; aceste celule invadează progresiv structurile locale, ţesuturile şi organele organismului-gazdă. Deşi celulele canceroase sunt anormale şi mor mult mai rapid decât celulele normale, rata de deces a celulelor maligne nu poate compensa formarea de noi celule tumorale. Acest dezechilibru este rezultatul anomaliilor genetice ale celulelor tumorale şi incapacităţii organismului gazdă de a depista şi de a distruge asemenea celule.

Dezvoltarea unui cancer necesită numeroase evenimente independente. Mutaţiile specifice cancerelor umane variază de la un cancer la altul, dar fenotipul malign este exprimat de majoritatea cancerelor. Cea mai proeminentă caracteristică a cancerului este diviziunea celulară necontrolată determinată de dereglarea „ceasului" celular – ciclul celular. Aceasta este rezultatul următoarelor modificări achiziţionate de celula normală:

I. Independenţa (autonomia) faţă de semnalele de creştere: tumorile pot prolifera fără prezenţa factorilor de creştere externi, uzual ca o consecinţă a activării proto-oncogenelor.

Celulele normale necesită prezenţa unor semnale externe mitogene din partea unor factori de creştere pentru a se divide:

- la nivel celular, cancerul reprezintă înainte de toate pierderea funcţiilor de reglare
- celulele maligne nu răspund adecvat la necesităţile şi la variaţiile mediului în care trăiesc
- celulele canceroase nu sunt dependente de semnalele mediate de factorii de creştere normali
- alterările în secvenţa ADN-ului (mutaţiile) scurtcircuitează căile normale de creştere, ducând la creşterea necontrolată

Celulele normale proliferează numai la comanda unei varietăţi de semnale de creştere, generate în afara celulei şi transmise în celulă apoi în nucleu de către un complex de semnale biologice, care activează genele răspunzătoare de diviziunea celulară. Celulele pot inhiba răspunsul la semnalele stimulatorii ale creşterii, deoarece eşecul acestor mecanisme poate duce la mitoza ieşită de sub control şi la cancer.

Celulele canceroase prezintă mijloace de a evita aceste reguli, utilizând diverse strategii, producând propriile semnale stimulatorii şi/sau prin dereglarea mecanismelor moleculare care procesează aceste semnale în interiorul celulei. Aceste strategii sunt dirijate în celula canceroasă de către numeroase oncogene care mimează creşterea prin semnale de creştere normale.

În celula canceroasă se pierde dependenţa de semnalele de creştere prin alterarea semnalelor de creştere extracelulare şi a circuitelor transcelulare sau intracelulare.

Celulele canceroase pot:

- sintetiza factori de creştere (stimulare autocrină), de ex. factorii de creştere derivaţi din plachete (PDGF) şi factorul de creştere transformant (TGF –α).
- induce supraexpresia receptorilor (ex. supraexpresia factorului de creştere epidermal (EGFR sau HER2/*neu*).
- prezenta activării de creştere independent de ligand sau receptorii factorilor de creştere
- supraexprimă receptori extracelulari diferiţi
- conţine căi intracelulare activate intrinsec (10).

„Căile cancerului”

Mai mult de **250** de gene s-au dovedit a fi implicate cauzal în declanşarea cancerului şi mai multe într-o varietate de mecanisme care pot determina cancerul uman. Proliferarea, diferenţierea şi supravieţuirea celulelor normale sunt reglate de un număr limitat de căi de semnal biologic, parţial interconectate. Acestea transmit şi integrează semnale de la factorii de creştere, de la hormoni, de la interacţiuni intercelulare şi de la celula-matrice extracelulară. Aceste căi de semnal se pot transforma, prin dereglare, în căi ale cancerului. Activarea inadecvată a „*căilor cancerului*”, în unele cazuri, şi inactivarea altora sunt cruciale pentru dezvoltarea şi evoluţia cancerelor umane.

Aceste „căi ale cancerului" reglează supravieţuirea, proliferarea, diferenţierea şi funcţia celulelor normale.

„O cale a cancerului" poate fi definită ca un sistem reglator a cărui activare sau inactivare este esenţială pentru dezvoltarea unui cancer uman.

„Căile cancerului" includ:

a. ***calea MAPK*** (activată în majoritatea cancerelor) implică oncogenele RAS, RAF, MEK şi ERK necesare pentru proliferarea celulelor normale şi a multor tipuri de celule canceroase. Calea MAP kinazei este stimulată de serine RAF/trioninkinaze şi semnale inhibitorii în aval pentru serin-tironinele citoplasmatice care, în final, activează MAP kinazele şi alţi efectori. MAP kinazele activează, în final, protooncogenele nucleare care sunt factori transcripţionali precum: FOS, JUN şi MYC. Fiecare dintre aceşti factori promovează carcinogeneza prin cuplarea cu genele-ţintă şi modificarea expresiei acestora.

b. ***calea P13 K*** (oncogenele PI3K, AKT şi genele supresoare PTEN, CTMP) funcţionează în controlul metabolismului celular, particular în cel al transportului şi utilizării glucozei, şi în reglarea creşterii celulare, în biosinteza proteinelor şi în prevenirea apoptozei. Calea PI3K-AKT stimulează transcripţional şi translaţional răspunsurile care modifică numeroase procese celulare printre care: creşterea şi diviziunea celulară, apoptoza, sinteza proteică, metabolismul celular s.a. Fiecare dintre aceste procese poate fi anormal în cancerele cu mutaţii PI3K, cele mai frecvent identificate în celulele canceroase.

AKT este o proteinkinază care blochează calea PI3KT şi frecvent este amplificată *şi/sau supraexprimată în cancere.* Unele cancere prezintă creşterea activităţii AKT determinată de mutaţiile genelor care reglează AKT. De exemplu, gena supresoare PTEN, frecvent inactivată în cancere, blochează PI3K şi previne activarea AKT. AKT fosforilează numeroase substraturi, care reglează diviziunea celulară, apoptoza şi sinteza proteică. Astfel, complexul PI3K/AKT joacă un rol extrem de important în controlul homeostazei celulelor normale şi maligne.

c. ***calea TP53*** – proteina p53 este în centrul reţelei implicate în activări/inactivări; implică oncogenele MDM2, HDM2 şi genele supresoare TP53, ATM,BAX.

d. ***Calea RB1*** *implică oncogenele ciclina D1, CDK4(MYC) şi genele supresoare p16,p15,p57***.**

e. ***Calea TGFβ*** (în carcinoame, leucemii, sarcoame de părţi moi) include inactivarea genelor supresoare SMAD2, SMAD4, RUNX).

f. ***Calea Jak/STAT*** (în anumite carcinoame, leucemii şi limfoame) implică oncogenele STAT3, STAT 5 şi genele supresoare STAT1, SOCS1

g. ***Căile NFκB*** (în leucemii şi carcinoame) implică oncogenele REL şi gena supresoare CYLD

h. ***Calea WNT*** (cancer de colon, mamar, gastric, hepatic) oncogene: WNT1, ßcatenin, genele supresoare APC, AXIN.

i. ***Calea SHH*** (cancere cutanate, cerebrale, pulmonare), oncogenele SHH, SMO, GLI1, genele supresoare PTCH1, PTCH2 şi SUFU.

j. ***Calea NOTCH*** (exprimată în limfoamele T, unele carcinoame) implică oncogenele

şi genele supresoare NOTCH1.

În prezent, cele mai bine studiate căi de transmitere a semnalului parvenit de la factorii de creştere sunt:

- calea Ras-Raf-MEK-MAPK
- calea P13K-Akt-TOR.

Calea Ras-Raf-MEK-MAPK - inhibiţia tirozin kinazelor Raf

Calea Raf/mitogen extracelular kinaza (MEK)/ kinaza extracelulară de semnal (ERK) este supraactivată în diferite cancere: tiroidian, hepatic, pancreatic, colorectal, ovarian, prostatic, mamar, renal, bronhopulmonar, LAM, melanom.

Dindată ce ligantul extracelular (TGF-α, EGF, VEGF sau PDGF-α) se leagă de receptorul respectiv, calea Raf/MEK/ ERK este activată, transmiţând semnale de la suprafaţa celulei, prin autofosforilare, către nucleu. Calea Raf/MEK/ERK este implicată în reglarea proliferării, diferenţierii, supravieţuirii şi angiogenezei, metastazării şi aderării.

Calea P13K-Akt-mTOR joacă un rol central în diferite funcţii celulare precum: supravieţuirea, proliferarea, creşterea celulară, motilitatea, neovascularizarea şi avansarea în ciclul celular.

Hiperactivarea aberantă este frecvent decelată în cursul tumorigenezei şi determină bazele pentru terapia moleculară inhibitorie.

Akt funcţionează ca un nod cardinal spre care converg semnalele în aval, implicând receptori tirozinkinazici bine cunoscuţi precum receptorii: HER-2, VEGF, c-Kit PDGF şi IGF-1. Aceşti receptori recrutează P13-K şi apoi Akt la nivelul membranei. Akt activat promovează supravieţuirea prin inhibarea transcripţiei sau activarea proteinelor proapoptotice (ex. p53, Bad şi caspaza -9). Akt reglează avansarea în ciclul celular stimulând sinteza proteinelor şi creşterea celulară prin activarea căii m-TOR (acronimul de la „mamalian target of rapamycin") (5, 11).

Factorii de creştere

Transducţia semnalului la nivel celular se referă la semnalizarea de la exteriorul celulei în interiorul celulei pe calea:

- mişcării ionilor în interiorul sau spre exteriorul celulei prin canalele ionice cu modificarea potenţialului electric al celulei, convertit în semnal prin celulă
- cuplarea ligand-receptor ce determină evenimente precum fosforilarea prin intermediul tirozinkinazelor şi/sau serine/tironinkinaze; fosforilarea proteinelor induce modificări în activitatea enzimelor şi conformaţia proteinelor.

Proliferarea celulelor normale parcurge următoarele etape:

- legarea unui factor de creştere de un receptor specific, localizat la nivelul membranei celulare
- activarea limitativă şi tranzitorie a factorului de creştere, care activează un semnal de transducţie prin sinteza unei proteine la nivelul feţei interne a membranei

- transmiterea unui semnal de transducere prin intermediul citozolului, a mesagerilor secundari sau a moleculelor de semnal care activează direct transcripţia
- inducţia şi activarea unor factori reglatori nucleari care iniţiază transcripţia ADN-ului.
- intrarea şi avansarea celulei în cadrul ciclului celular, având ca rezultat diviziunea celulară
- celula normală necesită semnale de stimulare a creşterii pentru a prolifera. Aceste semnale sunt transmise pe calea receptorilor transmembranari, care se leagă de liganzi precum factorii de creştere, componentele matricei extracelulare, moleculele de adeziune intercelulară şi moleculele de interacţiune

Un ***factor de creştere*** este definit ca o substanţă care stimulează proliferarea celulară şi, adesea, promovează diferenţierea pe celulele-ţintă.

Numeroase celule canceroase dezvoltă autosuficienţa factorilor de creştere prin dobândirea capacității de a sintetiza factori de creştere pentru care acestea sunt responsive.

Protoncogenele **sis,** care codifică lanţul ß al factorului de creştere plachetar (PDGF), sunt supraexprimate în numeroase tumori, mai ales în astrocitoamele cu grad redus de malignitate şi în osteosarcoame. Deşi aceste semnale autocrine de creştere sunt considerate elemente importante în patogeneza mai multor tumori, în majoritatea cazurilor, gena factorilor de creştere nu este alterată sau mutantă. Mai frecvent, produsele oncogenelor, precum proteina RAS (care acţionează de-a lungul mai multor căi de transducţie), pot determina supraexpresia genelor pentru factorii de creştere forţând astfel celula să sintetizeze cantităţi mari de proteine precum factorul de creştere transformat (*transforming growth factor-TGF-α*). Acest factor de creştere este în relaţie cu factorul de creştere epidermal (EGF) şi induce proliferarea prin legarea de receptorul EGF.

În asociaţie cu **sis**, un al grup de oncogene codifică omologi de factori de creştere fibroblastici (FGF) activaţi în numeroase cancere, inclusiv cele gastrointestinale şi mamare; ßFGF este un membru al familiei factorilor de creştere fibroblastici supraexprimat în melanoamele umane, dar nu şi în melanocitele normale.

În pofida stimulării autocrine a celulelor transformate, doar creşterea sintezei de factori de creştere tumorali nu este suficientă pentru transformarea malignă.

Receptorii factorilor de creştere

Mai multe oncogene codifică receptorii factorilor de creştere. Mutaţiile pot afecta funcţiile acestor receptori. Receptorii factorilor de creştere sunt proteine transmembranare cu un domeniu de legare extern şi un domeniu citoplamatic tirozinkinazic. În formele normale, kinaza este activată tranzitor prin legarea de factorii de creştere specifici, urmată de dimerizarea rapidă şi fosforilarea tirozinkinazică a numeroase substanţe care sunt o parte componentă a cascadei de semnal biologic. *Versiunea oncogenică a acestor receptori este asociată cu dimerizarea constitutivă şi activarea fără legarea de factorul de creştere.* Din acest motiv, receptorii mutanţi pot

furniza semnale mitogene continuu către celule.

Fosforilarea tirozinelor reprezintă un mecanism central de control a semnalelor de reglare a ciclului celular care duc la proliferare, migrare şi diferenţiere. Familia de enzime, care controlează fosforilarea tirozinelor, sunt tirozinkinazele şi proteinele tirozifosfataze.

Tirozininazele (TK) catalizează transferul unui γ fosfat de pe adenozidtrifosfat (ATP) pe reziduurile proteinei-ţintă; TK joacă un rol cheie în transducţia (transmiterea) semnalelor în cascade celulare, responsabile de reglarea genelor transcripţiei în interiorul nucleului.

Tirozinkinazele sunt clasificate în kinaze receptor (RTK) şi kinaze nonreceptor sau tirozinkinaze citozolice (nonRTK). Dereglarea ambelor tipuri de tirozinkinaze este frecventă în malignitate şi reprezintă baza raţională pentru dezvoltarea de agenţi care inhibă funcţia acestora.

Receptorii tirozinkinazelor (TKR) asistă în transmiterea semnalelor de la liganzii extracelulari la nucleul celulei. Aceştia sunt compuşi dintr-un domeniu de legare extracelular, un domeniu lipofil transmembranar şi un domeniu intracelular, ce conţine un sediu catalitic. Receptorul tirozikinazic este nefosforilat, monomeric şi inactiv fără prezenţa ligandului. Legarea ligandului de domeniul extracelular induce dimerizarea tironkinazei. Aceasta, la rândul său, duce la autofosforilarea domeniului intracelular, convertind tirozikinaza la forma activă. Mai specific, se formează proteine de semnalizare care sunt recrutate către membrană şi activează subsecvent multiple cascade de semnal. Exemple de receptori de tirozinkinaze includ: membrii familiei receptorului factorului de creştere epidermal (EGFR/ ErbB/ HER), receptorii factorilor de creştere endoteliali (VEGFR) şi receptorii α şi ß ai factorior de creştere, derivaţi din plachete (PDGFR α şi ß).

Activarea tirozinkinazelor implică multiple etape. Este declanşată de interacţiunea ligandului cu domeniul extracelular al receptorului, fiind indusă dimerizarea receptorului, soldată cu autofosforilarea receptorilor şi activarea kinazelor. Receptorul fosforilat poate recruta sau activa enzime intracelulare, care iniţiază semnalele responsabile de transcripţia genică şi, în cele din urmă, de răspunsul celular cum ar fi proliferarea sau migrarea celulară (10).

Tirozinkinazele joacă un rol critic atât în creşterea celulelor maligne, cât şi în formarea stromei tumorale. Activarea mutaţională a tirozinkinazelor poate fi indusă prin translocaţii cromozomiale, amplificare genică sau prin modificări genetice subtile cum ar fi mutaţiile punctiforme sau deleţiile minore.

II. Insensibilitatea la semnalele antiproliferative - eludarea căilor de semnal inhibit

Celulele normale răspund la semnalele inhibitorii pentru a menţine homeostaza (majoritatea celulelor organismului nu sunt în starea de diviziune activă), în timp ce celulele canceroase nu mai răspund la semnalele de inhibiţie a creşterii, iar mutaţiile dobândite blochează căile de semnal inhibitor.

Pierderea inhibiţiei creşterii este una dintre modificările fundamentale în procesul carcinogenezei. Proteinele, care inhibă proliferarea, sunt produşii genelor supresoare

de tumori. Semnalele antiproliferative determină:

- tranziţia celulei în afara ciclului celular şi trecerea în compartimentul quiescent (g0). Semnalele antiproliferative sunt dirijate prin intermediul proteinei Rb (a se vedea subcapitolul Gene supresoare). Perturbarea căilor de semnal inhibitor coordonate de Rb face ca celula să devină insensibilă la semnalele antiproliferative
- diferenţierea celulară; diferenţierea celulară este un mecanism complex. Unul dintre factorii diferenţierii este oncogena MYC. Dacă supraexpresia MYC este prezentă, echilibrul este perturbat şi complexele Myc-Max blochează diferenţierea

Multe alte căi de semnal a creşterii celulare sunt implicate în insensibilitatea la semnalele antiproliferative, precum factorul transformant al creşterii-TGF-ß, care induce inhibiţia proliferării celulare. Acest efect al TGF-ß este mediat, de stimularea CDK inhibitor a p27 (12).

III. Sustragerea de la fenomenul apoptozei (moartea programată) - dobândirea rezistenţei la apoptoză

- celulele normale sunt eliminate prin apoptoză, adesea ca răspuns la leziunile severe ale ADN-ului
- celulele canceroase scapă de sub controlul semnalelelor apoptotice
- pierderea reglării mecanismelor care stau la baza apoptozei duc la eludarea apoptozei de către celulele maligne care devin „nemuritoare".

În ţesuturile normale, proliferarea celulară este limitată de diferenţierea terminală şi contrabalansată de pierderea celulară, frecvent pe calea apoptozei. Homeostaza tisulară este reglată de echilibrul dintre moartea celulară şi proliferarea celulară. Perturbarea acestui echilibru poate contribui semnificativ la carcinogeneză. Longevitatea patologică a celulelor este o consecinţă a blocării apoptozei. Apoptoza este un fenomen biologic evolutiv, bine-conservat, de control celular a autodistrucţiei, spre deosebire de necroză – formă a morţii celulare ca o consecinţă a leziunilor celulare acute.

Senescenţa replicativă se dovedeşte a fi o altă modalitate de limitare a proliferării celulare. Astfel, celulele supravieţuiesc, dar îşi pot inactiva ireversibil ciclul celular în cursul fenomenului de diferenţiere terminală. Senescenţa replicativă se poate declanşa după ce celula a suferit un număr mare de cicluri replicative sau, mai rapid, ca răspuns la semnalele „neadecvate" de proliferare. Apoptoza poate fi, de asemenea, declanşată de condiţii diverse de stres precum denutriţia sau leziunile grave ale ADN-ului, care nu pot fi reparate (12).

Familia BCL-2 include proteine care reglează apoptoza, fie cu rol proapoptotic (promovează moartea celulară) sau antiapoptotic (promovează supravieţuirea celulară). BCL-2 este o proteină antiapoptotică şi prima genă activată prin translocaţia 14:18 din limfoamele foliculare. O consecinţă importantă a supraexpresiei BCL-2 în cancerogeneză este prevenirea apoptozei declanşate normal de oncogene dominante precum c-MYC. Acest fapt explică agresivitatea limfoamelor maligne care prezintă mutaţii duble prin translocaţii care implică genele MYC şi BCL-2. Identificarea rolului antiapoptotic al genei BCL-2 a jucat un rol pivot în înţelegerea relaţiei dintre apoptoză şi

cancer. Echilibrul dintre proteinele proapoptotice (bak, bax şi bad) şi cele antiapoptotice (bcl-2, bcl-xl şi mcl-xl) reglează eliberarea citocromului c din mitocondrie şi, astfel, controlează rata activării caspazelor şi moartea celulei.

Apoptoza sau moartea programată joacă un rol esenţial în ţesuturile umane normale. În numeroase cancere, apoptoza este dereglată, contribuind la transformarea celulară. Apoptoza poate fi indusă prin două căi de semnalizare biologică care converg într-o singură „cascadă" de evenimente finale ce implică enzimele proteazice numite *caspaze*: *calea extrinsecă* (calea receptorilor morţii) şi *calea intrinsecă* (sau calea mitocondrială). *Mitocondria este în centrul mecanismului căii intrinseci de apoptoză*. Calea intrinsecă este utilizată pentru a răspunde leziunilor ADN-ului induse de agenţii citotoxici sau/ şi radiaţii. Această cale a apoptozei este numită calea mitocondrială deoarece este iniţiată şi orchestrată de mitocondrie (13).

Calea extrinsecă este iniţiată de către receptori celulari de suprafaţă, etichetaţi ca „receptorii morţii celulare". Aceşti receptori, localizaţi pe membrana citoplasmatică, sunt activaţi de citokine-ligand şi de proteinele de suprafaţă ale celulelor citotoxice imune. Domeniile intracelulare ale „receptorilor morţii celulare" odată activaţi sunt asociaţi cu proteinele complexului semnalelor de moarte (*death-inducing signaling complex*- DISC) care induc activarea unei căi executorii distincte - calea caspazelor. Caspazele (*Cystein-Containing-Aspartate-Specific-Proteases*) sunt o familie de cisteinproteinaze care joacă un rol central în iniţierea şi execuţia morţii programate. Se cunosc 14 caspaze la mamifere, dintre care 12 la om. Sunt două tipuri de caspaze: caspazele *iniţiatoare* (caspazele 2,8,9 şi 12) ce clivează proformele inactive ale caspazelor *efectoare* (3,6 şi 7), care odată actvate clivează alte proteine de substrat în interiorul celulei, executând procesul apoptotic. Cascada de semnale biologice mediate de caspazele odată activate este ireversibilă, motiv pentru care necesită un control foarte fin al căilor de declanşare. *Inhibitorii direcţi ai caspazelor* (**IAP**) sunt proteinele inhibitorii ale apoptozei. IAP, precum ***survivin***, acţionează la nivelul apoposomului, inhibând caspazele. Receptorii, care activează caspazele cu rol mortal, după legarea de ligand la receptorul transmembranar sunt numiţi receptori „ de moarte celulară". Atât receptorii, cât şi liganzii aparţin superfamiliei factorilor de necroză tumorală - *tumor necrosis factor*-TNF. Calea extrinsecă este utilizată de limfocitele T şi natural killer (NK) pentru a elimina celulele preneoplazice şi celulele transformate malign prin infecţie virală.

Sunt mai mulţi liganzi ai receptorilor de moarte celulară. Mediatorul major intrinsec al morţii celulare este TNF, o citokină produsă, în principal, de macrofagele activate; un alt ligand-mediator important este ligandul Fas (FasL), o moleculă exprimată predominant pe suprafaţa celulelor NK şi ly T activate. Legarea ligandului de receptor determină formarea unui complex de semnal inductor de moarte celulară-DISC. După formarea DISC, efectuarea apoptozei urmează două căi diferite, în funcţie de tipul celular. În tipul numit celular I, semnalul morţii celulare este propagat prin activarea caspazelor 8 către familiile de caspaze membranare. În tipul de celule II, formarea DISC determină activarea caspazelor 8 şi recrutarea căii intrinseci, cu amplificarea semnalelor acestei căi.

Calea intrinsecă, utilizată pentru a răspunde leziunilor ADN-ului induse de

agenţii citotoxici sau/ şi radiaţii, este numită mitocondrială deoarece este iniţiată şi orchestrată de mitocondrie. Aceasta acţionează ca un senzor la diferiţi stimuli de moarte prin intermediul proteinelor Bcl-2-BH3, conducând la permeabilizarea membranară externă (*outer membrane permeabilisation*-MOMP). Proteinele genei Bcl-2 (*B cell leukemia/lymphoma 2*) modulează activitatea caspazelor. Bcl-2 sunt capul de serie al unei familii de proteine (>20), dintre care unele previn (antiapoptotice) şi altele facilitează apoptoza. Sunt rapid eliberate în citozolul proteinelor identificate în spaţiul dintre membrana internă şi externă a mitocondriei. Odată ce aceste proteine sunt eliberate, citozolul numit citozol c (citocrom c), devine un component important al lanţului respirator enzimatic mitocondrial, care stimulează complexul multiproteic numit *apoptozom*. Apoptozomul serveşte ca platformă de recrutare a caspazei iniţiatoare: caspaza -9 care declanşează activarea caspazelor efectoare ce duc la moartea celulei. MOMP este reglată de familia proteinelor Bcl-2 şi poate promova moartea celulară independent de caspaze şi este privită ca un „punct fără întoarcere" în calea apoptotică mitcondrială.

Mitocondria sechestrează în spaţiul său intermediar o serie de molecule solubile. Prima dintre aceste molecule este ***citocromul c***, o moleculă sintetizată sub forma unui precursor inactiv (apocitocrom c) care, părăsind acest spaţiu, transportă elecroni şi declanşează activarea unei cascade a altor caspaze, primele activate fiind caspazele 3 şi 7. Permeabilizarea membranei mitocondriale este un eveniment important în calea intrinsecă a morţii apoptotice. Proteina adaptatoare Apaf-1 conectează citocromul c la cascada caspazelor (6).

Căile de reglare a apoptozei

Se cunosc mai multe căi de reglare a apoptozei, chiar dacă nu toate celulele canceroase sunt caracterizate de defecte la nivelul căilor de reglare a apoptozei. Printre acestea s-e numără: p53, factorul nuclear kB (NF-kB) sistemul ubicvitin-proteozomic şi *fosfoinozitol 3-kinaza* (PI3-K) Akt.

Mutaţiile la nivelul genei **TP53**, care codifică proteina p53 sau calea p53, sunt întâlnite în majoritatea cancerelor umane. Ca factor transcripţional, p53 controlează mecanismele de reparare a ADN-ului, trecerea celulei prin fazele ciclului celular, inducţia şi sensibilitaea la apoptoză prin căi distincte de răspuns la evenimente genotoxice într-un tip celular şi într-o manieră specifică, în funcţie de tip. Acestea sunt realizate prin:

- activarea unor gene ale căii intrinseci (calea receptorilor morţii celulare) şi extrinseci (prin inducerea transcripţiei factorilor proapoptotici şi inhibiţia factorilor antiapoptotici (membrii familiei Bcl-2).
- activarea genelor sistemului REDOX (pe calea inducerii/facilitării deschiderii porilor mitocondriale)
- reglarea negativă a semnalelor PI3 prin activarea genei supresoare PTEN (care protejează p53 de MDM2).
- stresul celular de diferite tipuri poate induce apoptoza; în majoritatea cazurilor, activarea TP53 este implicată când survin leziunile duale radioinduse la nivelul ADN-ului. TP53 activată induce transcripţia unor proteine-semnal de tip NOXA

sau PUMA, creşterea BAX şi inhibarea Bcl-2. Mecanismul precis poate varia în funcţie de tipul celular şi tipul de stres celular.

IV. Potenţial replicativ nelimitat

- Celulele normale prezintă un program autonom de control a numărului finit de diviziuni după care devin senescente. Mecanismul de control a numărului de diviziuni este efectuat prin scurtarea unor regiuni terminale de la capătul cromozomilor – ***telomerilor,*** care se scurtează după fiecare diviziune.
- Celulele canceroase menţin lungimea telomerilor
- Alterarea reglării menţinerii telomerilor determină un potenţial replicativ nelimitat.

Imortalitatea şi telomerii.

După un număr finit de diviziuni, celulele normale sunt blocate într-o stare de nondiviziune terminală numită *senescenţă replicativă*, ce duce, în final, la moartea masivă a celulelor. Felul în care se face numărătoarea diviziunilor de către celula normală nu este cunoscut, dar s-a descoperit că cu fiecare diviziune se produce scurtarea *telomerilor.*

Telomerii sunt compuşi din secvenţe de 1000-5000 de hexameri (TTAGGG) repetitivi, legaţi de proteine specifice, incluși de factorii repetitivi legaţi de telomeri (*telomere-binding factor* 1 şi 2, TRF1 şi TRF2). Odată ce telomerii se scurtează până la un anumit punct, pierdrea funcţiei acestora duce la activarea „punctelor de control„ ale ciclului celular coordonate de gene supresoare p53 care determină blocarea creşterii sau apoptoza. Astfel, telomerii funcţionează ca un ceas care controlează numărul de diviziuni. În celulele germinale, scurtarea telomerilor este preveniă de funcţionarea susţinută a unei enzime numită *telomerază*, o ADN-polimerază care menţine lungimea telomerilor prin adăugarea de secvenţe repetitive TTAGGG noi la capătul 3' al cromozomilor.

Celulele canceroase trebuie să găsească o cale pentru a preveni scurtatrea telomerilor şi un mecanism de restaurare a activităţii telomerazei. Activitatea telomerazei a fost detectată în mai mult de 90% din tumorile umane. *Telomeraza poate promova tumorigeneza printr-un mecanism care nu depinde de lungimea telomerilor. Activitatea telomerazei şi păstrarea lungimii telomerilor sunt esenţiale pentru menţinerea potenţialului replicativ al celulelor canceroase.*

Imortalizarea celulelor tumorale este consecința dezechilibrului dintre telomeri şi telomerază.

Celulele transformate prezintă defecte în punctele de control al ciclului celular permiţând scurtarea telomerilor în celulele aflate în diviziune. Aceste celule pot muri din cauza apoptozei, fie pot supravieţui cu defecte cromozomiale, ceea ce determină fenomenul de instabilitate genică. Reactivarea telomerazei în celule cu anomalii genomice asigură o capacitate de proliferare nelimitată în celulele care prezintă un potenţial tumorigenetic.

Scurtarea telomerilor prezintă un potenţial crescut de recombinare şi de fuziune. Dacă fenomenul de senescenţă replicativă nu se declanşează, telomerii reactivi pot contribui la fenomenul de instabilitate genetică în cancer.

Inducţia senescenţei replicative poate fi mediată prin activatori ai Rb şi ai p53.

Celulele prolifeative acumulează gradual inhibitorii CDK p21, p57 şi, particular, p16I, care poate induce blocarea ciclului celular prin intermediul RB1. Astfel, defectele RB1, TP53 şi ale inhibitorilor CDK în celulele canceroase pot preveni, de asemenea, fenomenul de senescenţă replicativă şi contribui la potenţialul replicaiv al cancerului.

Celulele stem canceroase

Există dovezi că dezvoltarea tumorală poate fi rezultatul expansiunii clonale a celulelor stem cu comportament agresiv în creştere.

Un alt proces, prin care celulele canceroase dobândesc un potenţial replicativ nelimitat sau capacitate de autoreînnoire necontrolată, ține de celulele *stem* canceroase capabile să prolifereze în afara mecanismelor creşterii normale, să invadeze şi să distrugă celulele normale.

Celulele stem canceroase prezintă proprietăți biologice comparabile cu ale celulelor stem somatice:

- *Autoreînnoirea* – celulele stem somatice se reînnoiesc într-o manieră mai regulată faţă de celulele stem canceroase.
- *Diferenţierea* – celulele stem somatice se diferenţiază în celule stem mature, în timp ce celulele stem canceroase se diferenţiază anormal.
- *Capacitatea organogenică* – generarea de ţesuturi normale din celulele stem somatice şi ţesuturi anormale din celulele stem canceroase. Limitarea tisulară specific-indusă este reglată de micromediul tumoral. Celulele stem derivate din măduvă prezintă o plasticitate semnificativă care contribuie la formarea stromei şi endoteliilor.
- *Diviziunea asimetrică* – determină formarea a două celule-fiice (una este o altă celulă stem, iar cealaltă un progenitor *comitted* lipsit de capacitatea de autoreînnoire).

Originea celulelor stem este subiect de dezbatere; acestea ar putea proveni din fuziunea intercelulară dintre una sau mai multe celule mutante prin transfer orizontal de gene de la donatorul apoptotic la o celulă-recipientă mutantă prin fagocitoză, urmată de încorporarea genomului (10).

V. Dezvoltarea unei angiogeneze susţinute (formarea de noi vase)

- celulele normale depind de asigurarea unui aport nutritiv prin vasele de sânge; arhitectura vasculară este mai mult sau mai puţin constantă la adult
- celulele canceroase pot induce apoptoză, creşterea unei noi vascularizaţii care face ca tumora să supravieţuiască şi să expansioneze (invadeze)
- alterarea echilibrului dintre factorii proangiogenetici şi antiangiogenetici din micromediul tumoral reprezintă una dinte caracteristicile celulelor maligne

Tumorile pot stimula creşterea vaselor de sânge, proces numit ***angiogeneză***, esenţială pentru asigurarea aportului nutritiv al tumorii. Chiar şi în prezenţa anomaliilor genetice, care dereglează creşterea şi supravieţuirea individuală a celulelor, tumorile nu pot creşte mai mari de 1-2 mm în diametru sau grosime dacă nu sunt vascularizate. Dincolo de aceste dimensiuni, tumorile nu pot creşte fără vascularizaţie ca urmarea apoptozei induse de hipoxie.

Declanşarea angiogenezei apare odată cu creşterea masei tumorale şi apariţia fenomenului de anoxie tisulară ce poate favoriza sinteza factorului indus de hipoxie (HIF). Bazele moleculare ale angiogenezei nu sunt clarificate în totalitate, dar implică creşterea producţiei de factori proangiogenetici şi pierderea inhibitorilor angiogenezei. În anumite condiţii, p 53 nativă (*wilde type*) inhibă angiogeneza prin inducerea sintezei moleculelor antiangiogenetice – trombospodina-1, şi inhibarea producţiei unor factori proangiogenetici precum VEGF şi HIF-1 care pot stimula hipoxia tumorală şi modifica balanţa în favoarea factorilor proangiogenetici. Celulele tumorale nu produc numai factori proangiogenetici dar, pot induce molecule antiangiogenetice. Creşterea tumorală este controlată de balanţa dintre factorii proangiogenetici și antiangiogenetici (trombospodina-1). Unele molecule-inhibitori pot fi produse chiar de celulele tumorale (trombospodina-1), iar altele de către tumoră (ex. angiostatină, endostatină şi tumstatină) ca răspuns la tumoră. Aceşti inhibitori ai angiogenezei sunt derivaţi din clivajul proteolitic al plasminogenului (angiostatină şi colagen (endostatină, tumstatină. Deoarece angiogeneza este un eveniment critic pentru creşterea şi diseminarea tumorală, aceasta este foarte bine controlată (a se vedea subcapitolul „*Angiogeneză tumorală*" din capitolul „Invazie şi metastazării").

VI. Capacitatea de invazie şi de metastazare

- celulele normale îşi menţin locaţia în organism şi nu migrează
- deplasarea celulelor de la nivelul ţesutului de origine în alte părţi ale organismuli reprezintă una dintre cauzele majore ale cancerului
- mutaţiile vor altera activitatea enzimelor implicate în fenomenul de evoluție tumorală locală, numit invazie, și alterarea moleculelor implicate în relaţia celulă/celulă şi adeziunea extracelulară.

Invazia şi metastazarea sunt markerii biologici ai tumorilor maligne şi sursa majoră de morbiditate şi mortalitate prin cancer. Din acest motiv, aceste fenomene bilogice sunt subiecte de studiu. Celulele tumorale, pentru a migra de la nivelul tumorii primare, pentru a intra în circulaţia sangvină şi limfatică şi a forma colonii secundare, trebuie să parcurgă o serie de etape. Fiecare pas în această serie de secvenţe este rezultaul unor multiple influenţe, la capătul cărora celula normală nu poate supravieţui. Studiile pe animalele de experienţă au demonstrat că deși în circulaţie a mii de celule tumorale de la nivelul tumorii primare, numai câteva metastaze sunt produse. Metastazarea este un proces biologic ineficient. La o primă vedere pare că numai anumite subclone celulare prezintă combinaţiile de gene care permit completarea fiecărei etape a procesului metastatic. Vor declanșa metastazarea numai multiple anomalii survenite în numeroase celule maligne ale tumorii primare. Aceste anomalii conferă tumorii o predispoziţie de metastazare, numită „semnătura metastatică". Această semnătură poate implica nu numai caracteisticile intrinseci ale celulelor tumorale, dar şi caracteristicile stromei, precum componentele stromei, prezenţa celulelor imune infiltrante şi angiogeneza. Descifrarea mecanismelor metastazei, a originii acestora este foarte importantă pentru tratamentul eficient şi prevenirea diseminării tumorale. Mecanismele invaziei şi metastazării sunt expuse în capitolul „Invazia şi metastazarea". Cascada metastatică cuprinde două faze: invazia matricei extracelulare şi 2) diseminarea vasculară şi specificitatea de migrare (homing) a celulelor tumorale (13).

VII. Instabilitatea genomică (*defectul fenomenelor de reparare a ADN-ului****)***

- O proprietate esenţială, rezultat al mutaţiilor succesive, este *instabilitatea genomică* - capacitatea de a suporta mutaţii spontane; aceasta joacă un rol esenţial deoarece elimină progresiv mecanismele prezente în celula normală pentru repararea agresiunilor genomice suportate.
- Pierderea funcţiilor de reparare al ADN-ului determină modificări ale funcţiilor oncogenelor şi genelor supresoare.
- Repararea mutaţiilor ADN-ului şi răspunsul celular la lezarea acestuia sunt critice pentru menţinerea stabilităţii genice. Defectele, repararea ADN-ului sau răspunsul la lezarea acestuia din sursele exogene sau endogene determină creşterea ratelor de mutaţii genice care favorizează dezvoltarea cancerului.
- Mutaţii moştenite la nivelul genelor, care controlează căile de reparare al ADN-ului; determină frecvent susceptibilitatea la cancer.

Instabilitatea genică predispune la diseminarea malignă. Instabilitatea genetică predispune celulele premaligne, generând transformarea malignă. Instabilitatea poate avea loc atât la nivel macrozomal (cariotipul cromozomial), determinând modificări precum translocaţii, inversii, pierderi sau câştiguri de cromozomi, cât şi microzomal (secvenţa de ADN, copiere, fidelitatea reparării).

Gena supresoare p53 este unul dintre elementele principale de menţinere a stabilităţii genomice.

Prezenţa anomaliilor mutaţionale multiple poate afecta stabilitatea genică, caracteristică celulelor normale. Pe măsură ce leziunile genice se acumulează, explicând geneza şi progresia unei tumori, leziunile genice pot determina o instabilitate genică manifestată în două categori: mutaţii ce afectează porţiuni mici ale genomului (mutaţii punctuale, deleţii, adiţii de nucleotide) şi mutaţii care vizează regiuni mai importante și se manifestă ca anomalii cromozomiale (desemnate sub numele de aneuploidie). Recunoaşterea celor două nivele de instabilitate domină conceptele actuale ale patogeniei tumorale.

La nivelul unei tumori sunt identificate diferite categorii de anomalii:

- modificarea secvenţei nucleotidelor
- alterarea numărului de cromozomi – cu afectarea ploidiei genomice
- translocaţii cromozomiale care pot fi echilibrate (caz în care nu se pierde nu se câştigă material genetic) sau neechilibrate
- amplificare genică – regiuni care conţin mai multe gene (frecvent oncogene ca N-myc în neuroblastoame) pot fi amplificate până la mai multe copii genice.

Aceste amplificări pot fi vizibile prin tehnicile citogenetice sub formă de cromozomi *double minute* (DM) sau colorare omogenă a porţiunilor cromozomiale (*homogeously stained regions* sau HSR) pe un cromozom.

Amplificarea genică a fost identificată în numeroase cancere, constituind adevărată „semnătură" genică pentru anumite cancere (ex. amplificarea c-*myc* în

neuroblastoame) sau o anumită semnificaţie prognostică. Amplificarea poate apărea tardiv, ca eveniment în cadrul fenotipurilor de instabilitate a microsateliţilor (MIN) şi a cromozomilor (CIN).

Există şi leziuni indetectabile citogenetic şi care stau la originea fenomenului de instabilitate genică.

Una dintre cele mai importante surse ale instabilităţii genice este defectul sistemelor de reparare a ADN-ului.

Alterările la nivelul microsateliţilor sunt o altă sursă a instabilităţii genice. Microsateliţii sunt secvenţe scurte repetitive (poly-A sau poly-AC) sau fenomenul de instabilitate a microsateliţilor-MIN, care determină aceste alterări.

Majoritatea tumorilor solide sunt instabile la două nivele distincte: instabilitatea cromozomială (CIN) şi instabilitatea microsatelitică (MSI). CIN se referă la pierderea sau câştigul unor porţiuni mari de cromozomi. Mecanismele CIN nu sunt deplin elucidate: mutaţiile la nivelul genelor de control a checkpoint-ului mitotic, precum BUB1, sunt evident asociate cu fenotipul CIN în cancerele de colon, mai rar în cancerele pulmonare. Instabilitatea microsateliţilor (MIN) este definită ca modificarea secvenţelor ADN-ului de orice lungime, atribuită inserţiei sau deleţiei microsateliţilor (una sau patru baze ADN-unităţi repetitive în structura acestuia). Cea mai răspândită metodă pentru studiul MSI este bazată pe *polimerase chains reaction-PCR* în care secvenţele ADN-ului sunt detectabile prin electroforeza comparativă.

Defectele în mecanismele genetice şi epigenetice de reparare a ADN-ului, de reglare a homeostazei, cresc susceptibilitatea mutaţiilor transformante şi, ca o consecinţă, riscul de cancer (3, 4, 8).

Creşterea tumorală

Populaţiile celulare normale prezintă un component redus de celule „nemuritoare". La eucariote se identifică patru populaţii de celule normale:

- ***celule germinale*** capabile de autoreproducere, indefinit posibil ca rezultat al trecerii prin meioză. Spre deosebire de celulele canceroase, celulele normale necesită un „eveniment" meiotic pentru a produce o linie celulară nemuritoare.
- ***celule stem*** – prezintă două funcţii esenţiale: producerea de celule destinate diferenţierii şi de celule care să se autoreînnoiască. Spre deosebire de celulele canceroase, celulele stem au un potenţial replicativ limitat, cu un număr finit de cicluri reproductive.
- ***celule parţial-diferenţiate*** – au o capacitate replicativă limitată, a căror descendenţi devin, eventual, celule deplin diferenţiate, nereproductive.
- ***celule specializate, deplin-mature*** – nu se pot reproduce pentru a forma alţi desendenţi (13).

Diferenţierea este în relaţie inversă cu imortalitatea. Celulele normale prezintă „ceasul biologic" asigurat de telomeri şi după un număr finit de diviziuni altele nu mai sunt posibile. Proliferarea necontrolată determină apariţia unei mase tumorale.

Creşterea unei tumori poate fi identificată prin măsurarea volumului tumoral

în funcţie de timp. Creşterea exponenţială a celulelor tumorale apare atunci când multiplicarea celulară interesează un procent mai mare de celule decât distrugerea (prin apoptoză sau alte tipuri de pierderi). Volumul tumoral (V) va fi în relaţie exponenţială cu timpul; creşterea exponenţială presupune că timpul necesar pentru ca tumora să-şi dubleze volumul să fie constant. *Timpul de dedublare tumorală* (TD) reprezintă numărul de zile în care tumora îşi dublează volumul şi se determină prin ecuaţia:

$$TD = (GF \times Tc) - q$$

unde: GF – coeficientul de creştere (*growth fraction*), Tc – durata ciclului celular, iar q – pierderea celulară (*cell loss*).

În cursul perioadei de creştere exponenţială, timpul de dedublare pentru tumorile murine transplantate variază între 1 şi 5 zile, în timp ce majoritatea tumorilor umane cresc mult mai lent, cu un timp de dedublare de 1-3 luni (tab. 1).

Tabelul 1. Timpul de dedublare pentru unele tumori umane (*după Ghilezan N., 1992*)

Tipul tumorii	*Timpul de dedublare (în săptămâni)*
Cancer pulmonar	
• **adenocarcinom**	21
• **carcinom epidermoid**	12
• **carcinom microcelular (*small cell*)**	4
Cancer de sân	
• **tumoră primară**	14
• **metastaze pulmonare**	11
Cancer testicular	4
Limfoame	4
Adenocarcinom colorectal	
• **tumoră primară**	90
• **metastaze pulmonare**	14

Rata de creştere (timpul de dedublare) este sporită în stadiile iniţiale şi exponenţiale ale creşterii. Când tumora este redusă şi creşterea rapidă, un procent relativ mai mare de celule sunt în diviziune; aceasta este fracţia de creştere (*growth fraction*) care este înaltă.

Rata de creştere depinde de timpul de dedublare efectiv al populaţiei de celule (de exemplu, TD mediu de 58 zile, cu variaţii de 27–166 zile). Metastazele prezintă TD mai scurt faţă de cel al tumorii primare.

Rata de creştere a tumorii depinde de:

- componenta proliferativă (*growth fraction*) - fracţia de celule care au suferit diviziunea sau se divid activ; dacă fracţia de creştere se apropie de 1 şi rata morţii celulare este redusă, timpul de dedublare tumoral se apropie de cel al timpului de ciclu celular

- numărul total de celule în tumoră, determinat arbitrar prin măsurarea tumorii, este important ca indicator al stadiului tumoral
- timpul ciclului celular - timpul mediu parcurs de o celulă de la o mitoză până la o nouă mitoză
- rata intrinsecă a pierderii celulare (*cell loss*) - dificil de măsurat la pacienţi, dar aduce o posibilă contribuţie majoră la încetinirea ratei de creştere a numeroase tumori solide.
- fracţia de creştere scade pe măsură ce tumora devine mai mare şi, prezumtiv, trebuie să crească după terapiile care reduc volumul tumoral (citoreducţie); aspectul „de platou" se produce ulterior ca urmare a restricţiilor de spaţiu, de nutriţie şi de vascularizaţie tumorală.

Creşterea exponenţială duce la falsa impresie că rata de creştere tumorală este tot mai mare în timp. Creşterea în diametru a unei tumori umane de la 0,5 la 1 cm este dificil de detectat (poate fi trecută cu vederea), iar de la 5 cm până la 10 cm este mult mai evidentă şi determină simptome clinice manifeste. Ambele exemple de creştere în diametru necesită trei timpi de dedublare şi, în cazul unei creşteri exponenţiale, se vor realiza în aceeaşi perioadă de timp.

Studiul creşterii tumorilor umane este limitat de mai multe considerente precum necesitatea tratamentului cât mai precoce sau dificultatea măsurării precise a dimensiunilor. În pofida acestor limitări, studiile ratei de creştere tumorală sunt impunătoare (au fost studiate peste 780 de tumori umane). În urma acestor studii s-a constatat că:

- există o largă variaţie în rata de creştere tumorală, chiar în cadrul tumorilor de acelaşi tip histologic şi de aceeaşi origine;
- *timpul mediu de dedublare tumorală* pentru metastazele pulmonare (timpul în care o tumoră îşi dublează dimensiunile principale) este cuprins între 2-3 luni;
- există o tendinţă ca tumorile pediatrice şi cele ale adultului care răspund la chimioterapie (limfoame, tumori germinale) să crească mai repede decât tumorile nonresponsive (cancerele de colon sau cele pulmonare);
- la acelaşi pacient, metastazele de cancer pulmonar, colorectal sau renal tind să crească mai repede decât tumorile primare.

Tumorile umane superficiale (sân, adenopatii periferice) sunt detectate clinic atunci când conţin circa un miliard de celule, iar cele ale organelor interne când ating dimensiuni notabile. Dacă presupunem că tumorile provin dintr-o singură celulă (teoria monoclonală), rezultă că o tumoră superficială de 1g (ce conţine un miliard de celule, adică 10^9) este rezultatul aproximativ a 30 de timpi de dedublare, iar aceeaşi tumoră de 1kg (cu circa 10^{12} celule) a încă zece timpi de dedublare. Prin urmare, perioada de evoluţie, în care tumora poate fi detectată (perioada clinică), reprezintă un interval scurt şi tardiv din viaţa totală a tumorii. Perioada preclinică lungă a tumorii permite celulelor tumorale să metastazeze înaintea detecţiei clinice. Din acest motiv, depistarea clinică precoce poate determina numai o reducere, dar nu şi o prevenţie a metastazării.

Rata de creştere a unei tumori în faza preclinică poate fi estimată numai indirect. În studiile experimentale, în care s-au implantat celule tumorale după care s-a urmărit timpul necesar pentru ca tumora să crească până la o dimensiune prestabilită, s-a putut aprecia rata de creştere înaintea depistării. Pentru anumite tumori, unele experimente susţin o rată de creştere tumorală mai rapidă în perioada preclinică.

O altă metodă de apreciere a creşterii tumorale în faza preclinică este măsurarea *timpului de recidivă tumorală* la cei supuşi unui tratament radical (chirurgical, radioterapic), capabil să determine un răspuns complet la alţi pacienţi. Recidiva în aceste cazuri poate surveni ca urmare a multiplicării unui număr redus de celule ce au supravieţuit tratamentului. Timpul de apariţie a nodulilor de permeaţie la nivelul cicatricei postmastectomie la pacientele cu cancer mamar sugerează o creştere mai rapidă a acestor noduli în faza preclinică.

Dacă iniţial creşterea tumorală pare să îmbrace aspectul unei curbe exponenţiale, în faza clinică se observă o diminuare a vitezei de creştere precum în tumorile Wilms sau limfoamele Burkitt. Graficul vitezei de creştere capătă aspectul particular al curbei Gompertz. Reducerea vitezei de creştere în cazul tumorilor mari este consecința, probabil, a intensificării morţii celulare şi atenuării multiplicării celulare pe măsură ce nutriţia tumorală se deteriorează. De asemenea, tumora conţine adesea un număr mare de celule nemaligne (macrofagele, limfocitele şi fibroblastele) iar proliferarea şi migrarea lor vor influenţa modificările volumului tumoral. Creşterea tumorală poate fi lentă în etapele iniţiale ale dezvoltării şi ca urmare a faptului că populaţia redusă a celulelor tumorale trebuie să depăşească mecanismele imune şi alte mecanisme de apărare ale gazdei. Expansiunea populaţiei tumorale este cu adevărat posibilă numai după angiogeneză, prin care tumora induce apariţia propriei reţele vasculare, ce-i asigură suportul nutritiv.

Curbele de creştere tumorală sunt reprezentări grafice ale creşterii tumorale în funcţie de timp, datele fiind obținute în studiile experimentale şi clinice. Curbele prezintă două caracteristici: specificitate şi regularitate:

- specificitatea este determinată de faptul că fiecare tip de tumoră prezintă o creştere bine definită şi caracteristică pentru sistemul tumoral dat. În cadrul aceluiaşi sistem tumoral pot exista variaţii, de exemplu ritmul de creştere mai rapid al tumorilor mai puţin diferenţiate faţă de cele bine diferenţiate, sau al metastazelor faţă de tumora primară.
- regularitatea este expresia ritmului ordonat de creştere care poate fi constant sau poate să scadă progresiv şi corespunde creşterilor exponenţiale sau gompertziene.
- Sunt descrise două tipuri de curbe ale creşterii tumorale: exponenţială şi gompertziană:
- curbele exponenţiale sunt caracteristice leucemiilor şi limfoamelor, în care ritmul de creştere este constant în unitatea de timp, indiferent de numărul total al celulelor (proporţia celulelor din compartimentul proliferativ este aceeaşi, indiferent de volumul tumorii);

- ***curbele gompertziene*** (fig. 2) sunt caracteristice tumorilor solide şi prezintă o primă porţiune exponenţială, urmată de aplatizarea curbei (faza de platou), ce corespunde scăderii ritmului de creştere al tumorii pe măsura creşterii volumului acesteia. Reducerea compartimentului proliferativ este determinată de deficitul substanţelor nutritive şi a oxigenului ca urmare a unei irigaţii deficitare în raport cu volumul tumoral.

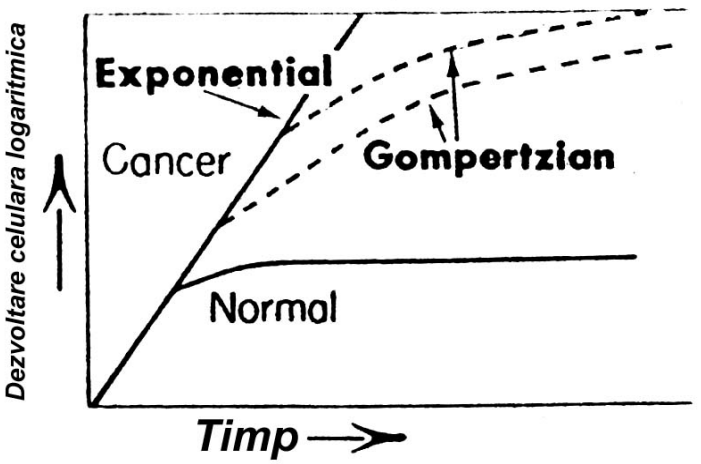


Fig. 2. *Caracteristica creşterii tumorale: cinetica exponenţială (leucemii) şi cinetica tip gompertz (tumori solide). Cinetica exponenţială – linia întreruptă; cinetica gompertziană – linia continuă*

În faza de dormanţă (carcinom *in situ*), ce durează mai mulţi ani, creşterea este lentă, tumora atinge un diametru de numai câţiva milimetri (un milion de celule corespunde unei mase de 1mg). Odată ce apare vascularizaţia, creşterea devine mult mai rapidă, iar tumora evidentă clinic după câteva luni sau ani, în funcţie de tipul tumoral (un miliard de celule corespunde unei greutăţi de 1g). La această dimensiune, de circa 1 cm diametru, se atinge pragul de detecţie clinică şi imagistică. Aşadar, pacientul va avea o tumoră ce conţine circa un miliard de celule înainte de a fi diagnosticat. În decursul următorilor ani, o tumoră netratată poate atinge pragul letal – 10^{12} celule sau 1 kg greutate.

1 x10^9 celule reprezintă 1 g de ţesut şi cel mai mic număr de celule necesare pentru a fi clinic-detectabile (echivalentul unei mase de 1 cm). Reducerea cu 50% a masei tumorale reprezintă numai 1/3 din curba logaritmică de scădere a volumului tumoral. De exemplu dacă o masă tumorală depistată pe filmul radiografic conţine 8 x 10^{10} celule îşi reduce la ½ volumul prin chimioterapie, conţine încă 4 x 10^{10} celule.

În termenii timpului necesar pentru dublarea volumului, în momentul depistării clinice tumora a parcurs 30 timpi de dedublare, adică 2/3 din viaţa sa ce totalizează 45-47 dedublări necesare pentru a atinge potenţialul letal. Astfel, perioada ocultă (preclinică) a unei tumori este mult mai lungă în raport cu evoluţia clinică. Când

tumora nu este depistată la 1 cm diametru, alte 5 dedublări vor determina o masă de 32 g, ceea ce ar corespunde unei sfere de 4 cm diametru, dacă tumora s-ar comporta ca o sferă solidă. După încă 5 dedublări tumora atinge 1 kg greutate (10^{12} celule). În cancerul mamar, de exemplu, durata perioadei oculte, conform modelului exponenţial, este de aproximativ 9 ani, iar după cel gompertzian de 4 ani. Ultima apreciere este mai aproape de observaţia clinică. Curba din fig. 1 se aseamănă cu o curbă gompertziană pentru celulele în cultură.

O creştere similară este realizată de anumite tumori transplantate la animalele de experienţă. Aceasta nu este în întregime reală pentru numeroase tumori umane deoarece apar pierderi celulare prin apoptoză şi exfoliere. Limitarea suportului nutritiv, toxicitatea produşilor de catabolism şi mecanismele de apărare ale gazdei joacă un rol important în pierderea celulară. Unele tumori sunt mai bine vascularizate decât altele, iar unele devin mai rapid letale pentru că invadează ţesutul din jur şi metastazează mai rapid.

Rezumat

- Dezvoltarea cancerului este un proces multistadial caracterizat de acumularea unui număr de mutaţii genetice, proces numit *oncogeneză*. Alterările genetice pot lua forma de mutaţii (modificarea secvenţei codului ADN), deleţii (pierederea une secvenţe de ADN), amplificări (copii multiple ale aceleeaşi secvenţe de ADN), dar şi de modificări epigenetice (modificări în statusul de metilare a ADN-ului, rezultând în activarea sau supresia unor gene în regiune).
- Evenimentul-cheie pentru celulele proliferative este efectuarea copiilor extrem de fidele ale celor 3 milioane de baze ale ADN-ului (faza S) şi de a le împărţi egal în cromozomii perechi ai celulelor-fiice.
- Dereglarea controlului ciclului celular reprezintă una dintre „emblemele cancerului". Pierderea mecanismelor normale de control a ciclului celular reprezintă paradigma esenţială a transformării maligne, inclusiv pierderea a cel puţin unuia dintre mecanismele esenţiale de reglare a ciclului celular şi a unor căi reglare în vasta majoritate a cancerelor umane.
- *Progresia* cancerului este derivată din acumularea unor modificari genetice şi epigenetice. Astfel, unele modificări oncogenice contribuie la instalarea creşterii necontrolate şi la pierderea senescenţei. Alte modificări genetice determină creşterea necontrolată prin activarea semnalelor stimulatorii de creştere şi a căilor de transducţie. Unele oncogene induc creşterea necontrolată prin alterarea punctelor de control a ciclului celular. Creşterea necontrolată poate fi determinată prin dereglarea nivelelor factorilor de transcripţie a ADN-ului. Alte modificări genetice (în afara celor ce determină creşterea necontrolată) sunt necesare pentru instaurarea fenotipului invaziv şi metastazant. Procesele de invazie şi de metastazare includ cascade multifazice, ce implică căi de reglare pozitive şi negative. Invazia cancerului şi angiogeneza sunt procese fiziologice necontrolate. Instabilitatea genică predispune la diseminarea malignă şi poate avea loc atât la nivel macrozomal (cariotipul cromozomial), cât şi microzomal (secvenţa de ADN, copiere, fidelitatea reparării).

- Moştenirea sau dobândirea de mutaţii ale genelor p53, Rb sau ale genelor de reparare a ADN-ului pot creşte rata mutaţiilor altor gene (rezultând un fenotip mutator), făcând posibilă acumularea accelerată a unor mutaţii esenţiale care duc la fenotipul malign.
- Creşterea celulară, metabolismul, moartea celulară, diferenţierea, locomoţia şi invazia sunt controlate de căile de semnal intracelular. Aceste căi sunt iniţiate de liganzi, care se leagă de receptori pe care îi activează; receptorii find proteine plasmatice şi membranare. Activarea receptorilor iniţiază cascade de evenimente de semnalizare intracelulară incluzând: activarea de proteine şi/sau lipaze ca şi recrutarea de proteine de adaptare (cu multiple domenii de interacţiune), activarea de factori de transcripţie şi modificări de citoschelet. Împreună, aceste modificări în căile de semnal biologic constituie aspectele fenotipului malign.

Așadar, orice proliferare tumorală este rezultatul anomaliei multiple genetice a celulei care, în cele din urmă, va deveni canceroasă.

Există două tipuri de gene ce pot fi cauza dezvoltării unui cancer:

1. Genele ce reglează pozitiv proliferarea celulară (oncogene). Superexpresia lor sau activitatea excesivă de a le produce, sau o simplă exprimare a unei perioade de dezvoltare, antrenează o proliferare excedentară; influenţa lor este de tip dominant.
2. Genele ce reglează negativ proliferarea celulară (supresoare de tumori). Reducerea lor expresivă sau pierderea activităţii lor de producere are drept consecinţă o proliferare celulară excedentară, deoarece funcţia lor normală este de a frâna divizarea celulară. Activitatea lor se reflectă recesiv asupra dezvoltării unui cancer.

Bibliografie

1. Miron L. Marinca M. Principii de biologie moleculara. in *Oncogie generală*. 2-a ediţie. Editura „Gr.T. Popa" Iaşi 2012: 10-27.
2. Clurman BE. Molecular biology. In *ASCO-SEP Medical Oncology Self-Evaluation*.2016 : 29-57.
3. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of cancer: an organizing principle for cancer medicine. In DeVita Jr. Lawrence TS, Rosenberg SA.(eds) *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology*. 10th edition. Wolters Kluwer, Philadelphia 2015: 24-44.
4. Harrington L, Bristow RG, Hill RP, Tannock JF. Introduction to cancer biology. In Harrington L, Bristow RG, Hill RP, Tannock JF***(eds)*** *The basic science of oncology.* 5 th edition Medical Mc Graw Hill Education 2013: 1-4.
5. Pecorino L. *Molecular Biology of cancer. Mechanisms, targets, and therapeutics*. 3td edition, Oxford 2015: 1- 19.
6. Capasso A, Wong KM, Eckhardt SG. *Biology of normal and tumour cells (Self-suficiency and insensitivity to anti proliferative signals, apoptosis, limitless replicative potential.* In Giampaolo T, Sessa Cristina, Scarpa A, Banerjee Susana (eds). ESMO Handbook of translational research. 2nd edition, ESMO Handbook Series 2015: 12-27.

7. Grumalolato L. Aaronson SA.Oncogenes and signal transduction. In Mendelsohn J, Gray JW, Howley PM, Israel MA, Thomson CB (eds) *The molecular basisis of cancer*. Elsevier Sanders, Philadelphia 2014:19-34.
8. D'Andrea AD. DNA repair pathways and human cancer. In Mendelsohn J, Gray JW, Howley PM, Israel MA, Thomson CB (eds) *The molecular basisis of cancer*. Elsevier Sanders, Philadelphia 2014: 47-65.
9. Weinberg A. The nature of cancer. in Weinberg RA-The biology of cancer. Second edition. GS Garland Science 2014: 31-69.
10. Malumbers M. Control of cell cycle. In Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH.Kastan MB, Tepper JE (eds) *Abeloff's Clinical Oncology*, 5th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2014: 52-68.
11. Lyman GH. (ed) *Oxford American Handbook of Oncology*. Oxford University Press, New York 2009: 10-17.
12. Lacave R, Larsen Ch-J, Robert J (eds) *Cancerologie fondamentale* JL John Libbely Eurotext, Paris 2005:30-41.
13. Schultz AW (ed).*Molecular Biology of human cancers-an advanced student's textbook*, Springer 2007: 71-192.
14. Sandovici I, Ştefănescu, Covic M. – *Genetica bolii canceroase*. În: Covic M. (ed.): *Genetica Medicală*, Polirom 2004: 496-515
15. Weber GF. *Molecular mechanisms of cancer*. Springer 2007: 285 -354.
16. Kumar V, Abbas AK, Fausto N.(eds) *Robbins and Cotran Pathologic basis of disease*. Seventh edition Elsevier Saunders 2004: 269- 343.
17. Stephens FO, Aigner KR (eds) *Basics of oncology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009: 3-16.
18. Ruddon RW. Characteistics of human cancer. In Ruddon RW.(ed) *Cancer biology*. Fourth edition, Oxford University Press, New York 2007: 257-228.
19. Thannock I.F., Hill P.R., Bristow R.G., Harrington F. – *The basic science of oncology*, 4th edition, McGraw Hill Medical Division Publishing, 2005: 1- 249.
20. Mellstedt H, Schrijvers D, Bafaloukaos D, Greil R.(eds)-*European Society for Medial Oncology- Handbook of Principles of translational reserch*. Informa Healthcare 2007: 1 -75.
21. Song Y, Samulski D, Van Dyke TA. Cancer: a conceptual framework. In DeVita Jr, VT, Lawrence TS, Rosnberg SA, DePinho RA, Weinberg RA (eds): *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer-principles and practice of oncology*. 8th edition, Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008: 103-116.
22. Miron L. – *Oncologie generală*. Ed. Egal – Bacău, 2000: 9- 132.

CAPITOLUL

V

DIAGNOSTICUL ONCOLOGIC

Dumitru Sofroni, Lucian Miron, Nicolae Ghidirim

Cancerul este rezultatul unui proces biologic complex prin care o clonă celulară dobândeşte proprietăţi de creştere continuă, scapă de sub controlul mecanismelor de reglare homeostatică, devine invazivă local şi metastazează (1).

Plecând de la o singură celulă, transformarea malignă parcurge mai multe etape, dintre care cele mai multe nu prezintă o expresie clinică (perioada de latenţă). Deşi cea mai mare parte a creşterii tumorale este clinic-inaparentă, la un moment dat, aceasta determină semne şi simptome clinice care sugerează diagnosticul.

În clinica oncologică, importanţa diagnosticului are o dimensiune particulară deoarece orice eroare sau întârziere prezintă repercusiuni nefavorabile pentru pacienţi. Viaţa acestora depinde de precocitatea şi de corectitudinea diagnosticului.

Diagnosticul de cancer este condiţionat atât de comportamentul bolnavului, cât şi de gradul de instruire al medicului. Pe de o parte, pacientul trebuie să fie conştient că prezenţa unor simptome „de alarmă" (ex. tulburări funcţionale, sângerări, adenopatii) nu trebuie ignorată, iar investigaţiile utile unui diagnostic precoce amânate, iar medicul să aibă cunoştinţe suficiente pentru a suspecta existenţa unui proces malign şi a declanşa procedurile diagnostice. Din acest motiv, diagnosticul prompt de cancer este în relaţie directă cu nivelul de educaţie al pacienţilor şi cu cel de instruire profesională a medicilor.

Medicul, care consultă un pacient potenţial cu cancer, poartă responsabilitatea de a facilita un diagnostic prompt, astfel încât şansele de vindecare să fie cât mai mari (2).

Diagnosticul de malignitate

Diagnosticul este *procesul prin care se stabileşte certitudinea prezenţei bolii*, element de bază ce permite tratamentul şi evaluarea prognostică a pacienţilor (3).

Istoricul bolii, examinarea fizică, formularea ipotezelor, examenele de laborator, studiile imagistice pe localizări, diagnosticul anatomopatologic, stadializarea şi evaluarea factorilor prognostici reprezintă etapele (teoretic consecutive) a procesului diagnostic în oncologie.

Principiile diagnosticului în oncologie

Diagnosticul de cancer trebuie să îndeplinească următoarele condiţii esenţiale:

- precocitate;
- certitudine;
- formulare completă.

Precocitatea diagnosticului de cancer

Conceptul de „precocitate" diagnostică (propriu şi altor boli) se datorează evoluţiei aparent stadiale a neoplaziilor, în cursul căreia există o fază localizată, suficient de

lungă pentru a permite diagnosticul şi tratamentul precoce, potenţial curativ (rezecţia chirurgicală radicală, asociată sau nu altor metode terapeutice – radio-, chimio-, hormonoterapie etc.).

Medicul poate influenţa prognosticul pacientului prin stabilirea cât mai rapidă a diagnosticului de neoplazie (dacă este posibil, în perioada preclinică sau cel târziu într-un stadiu iniţial al bolii, la apariţia primelor simptome), ceea ce oferă şansă de vindecare în marea majoritate a tumorilor solide.

De exemplu, șansele de vindecare ale unui cancer de col uterin tratat în stadiul I sunt de 80-90%, în timp ce în stadiul IVA (extensiune la vezică şi rect) supravieţuirea este de doar 10-15% (4).

Certitudinea diagnosticului de cancer

Tratamentele specifice cancerului (chirurgia, chimioterapia, radioterapia) sunt agresive şi însoţite de numeroase efecte secundare de ordin funcţional, estetic şi psihologic. Administrarea unor astfel de secvenţe terapeutice unor pacienţi pentru care nu există confirmarea histologică a bolii maligne, şi care în realitate prezintă o altă entitate patologică, implică riscuri şi consecinţe severe de ordin medical şi juridic. Din contra, la pacienţii diagnosticaţi cu leziuni benigne, care în realitate sunt cancere şi nu au efectuat tratamentul specific, boala va continua să evolueze până la stadiile tardive.

Aşadar, diagnosticul de cancer trebuie să fie ***sugerat*** prin anamneză (antecedente, date despre debutul şi evoluţia bolii), ***susţinut*** de mijloacele de explorare imagistică (radiografii, ecografii, computer tomografie, imagistică în rezonanţă magnetică, scintigrafie etc.) şi ***confirmat*** de examenul histopatologic. Diagnosticul definitiv de tumoră malignă (respectiv benignă) va depinde deci de examinarea macro- şi microscopică (şi eventual imunohistochimică) a unui specimen de ţesut (tumoră, adenopatie, metastază) (5).

Excepţiile de la această regulă sunt unele tumori solide, cu localizări dificil de abordat bioptic/chirurgical şi/sau în stadii avansate, necesitând iniţierea rapidă a terapiei. În aceste situaţii se impune, cel puţin, practicarea unei puncţii aspirative cu ac subţire (*fine needle aspiration biopsy*, FNAB); dacă examenul citologic evidenţiază celule cu caractere certe de malignitate, completate cu elementele sugestive furnizate de examenul clinic şi paraclinic, se poate decide tratamentul antineoplazic.

Formularea completă a diagnosticului

În oncologie, nu este suficientă stabilirea cu certitudine a prezenţei bolii pentru luarea unei decizii terapeutice corecte. Evaluarea extensiunii bolii (stadializarea) este o etapă obligatorie a diagnosticului, fiind necesară precizarea tipului histologic şi altor factori cu valoare prognostică: statusul ganglionilor limfatici regionali şi juxtaregionali, invazia intravasculară, gradul de invazie în profunzime (melanom malign, cancere de tub digestiv, vezică urinară, uter etc.), gradul de diferenţiere tumorală (G), markerii tumorali etc.

O mare importanţă în identificarea complicaţiilor bolii, a antecedentelor patologice şi a comorbidităţilor pacientului prezintă decizia terapeutică.

Etapele diagnosticului de cancer

În suspiciune clinică de cancer, etapele diagnosticului sunt:

- susţinerea şi confirmarea diagnosticului de neoplazie (examene imagistice şi anatomo-patologice);
- aprecierea extensiunei reale (stadializarea) şi a agresivităţii bolii;
- evaluarea statusului şi reactivităţii pacientului (funcţionalitatea diferitor aparate şi sisteme);
- încadrarea cazului într-o grupă prognostică;
- formularea unei strategii terapeutice;
- stabilirea principiilor de monitorizare, a frecvenţei controalelor periodice, diagnosticarea unor posibile recidive şi revenirea la tratament (6).

Diagnosticul clinic

Un *simptom* este o senzaţie sau un eveniment patologic raportat de către pacient, iar un *semn* un element clinic ce poate fi observat, măsurat sau demonstrat de o altă persoană.

Nu există semne sau simptome patognomonice, sau cel puţin particulare unei anumite neoplazii. Semnele şi simptomele „oncologice" pot fi consecinţele a două categorii de efecte ale cancerului:

- *locale*, ale formaţiunii în sine (tumoră, adenopatie, metastază)
- *generale*, ale bolii neoplazice – afectează întregul organism (sistemice) (2).

Simptomele şi semnele (de suspiciune) prin care o tumoră malignă se poate manifesta iniţial pot fi clasificate şi *directe* sau *indirecte*.

Semnele de suspiciune locale

1. **Semnele directe** sunt expresia unei creşteri tumorale anormale care poate fi o tumoră primară, o adenopatie regională sau o metastază. Sunt frecvent primele care apar, dar şi cele mai sugestive; pot fi depistate întâmplător sau în contextul altor afecţiuni (traumatisme minore, durere nespecifică).

Principalele semne directe sunt: un *nodul* (tumoră, induraţie, tumefacţie); o *ulceraţie/plagă* fără tendinţă de vindecare; o *leziune cutanată* ce creşte rapid în dimensiuni, îşi schimbă culoarea sau ulcerează (7).

Palparea tumorii primare este o circumstanţă de diagnostic relativ rară, cu excepţia tumorilor în stadiile avansate sau a organelor accesibile examenului clinic: sânul, testiculul, părţile moi ale trunchiului sau extremităţilor, sistemul osos, tegumentele şi mucoasele.

Adenopatia regională tumorală reprezintă cel mai frecvent semn direct, întâlnit la 60-70% dintre pacienţii cu cancer, și motivul principal de prezentare la medic. De exemplu, limfoamele maligne, cancerele de sferă ORL, melanomul malign sau cancerul mamar sunt frecvent diagnosticate pornind de la apariţia unei adenopatii periferice.

Un element important, care trebuie bine cunoscut de către medici şi pacienţi, este ***caracterul indolor***, în stadiile iniţiale, al leziunii maligne (tumora primară, adenopatiile, indiferent de sediu), aceasta fiind una dintre cauzele principale de

întârziere a diagnosticului, alături de frica pacienţilor de a fi diagnosticaţi cu cancer şi de speranţa de (auto)vindecare.

2. **Semnele indirecte** ale unui cancer, mai frecvente decât cele directe, au caracter funcţional:

- *Secreţii anormale* cu aspect seros, hemoragic, purulente, la nivelul mamelonului, vaginului, rectului, foselor nazale, cavităţii bucale.
- *Scurgerile hemoragice* sunt uneori patognomonice (metroragii după menopauză în cancerul de corp uterin).
- *Semne de compresiune*: mediastinale (sindromul de compresiune a venei de cavă superioară: edem „în pelerină", turgescenţa jugularelor, ectazii cutanate venoase), hipertensiune intracraniană (HIC)
- *Obstructiv*e: tulburări de tranzit, icter mecanic, disfagie, dispnee, sindroame hemoroidale, polakiurie, nicturie.
- *Perforativ*: abdomen acut
- *Infecţioase* şi semne neurologice: nevralgii, pareze, tulburări sfincteriene, dureri de tip sciatic asociate cu edemul unui membru inferior şi tulburări urinare (8).

Semnele şi simptomele de suspiciune sistemice

Efectele generale principale, notate cel mai frecvent de pacientul cu cancer, sunt: senzaţia generală de rău, astenia, oboseala, stările febrile/subfebrile prelungite, transpiraţiile profuze, anorexia şi scăderea în greutate. În limfoamele maligne, aşa-numitele „*simptome tip B*" (febră, transpiraţii nocturne, scădere ponderală, prurit) sunt expresia unei boli maligne agresive. O mare varietate de semne şi simptome sistemice pot fi expresia unui sindrom paraneoplazic, în funcţie de organul/sistemul afectat de către acesta.

Pierderea ponderală importantă şi/sau rapidă (frecvent asociată cu anorexia – senzaţia de saţietate prematură / lipsa apetitului – mai ales în cancerele bronhopulmonare, esofagiene, pancreatice) este prezentă la circa 2/3 dintre pacienţii oncologici în diferite stadii ale evoluţiei bolii. Deşi survine tardiv, în multe cazuri este primul simptom ce determină prezentarea la medic. O pierdere involuntară mai mare de 5% din greutatea iniţială în decurs de 6 luni este şi un indicator prognostic pentru evoluţia cancerului.

American Cancer Society a identificat 7 semne/simptome, numite „de alarmă", care (deşi nu sunt nici caracteristice unei anumite neoplazii şi nici nu apar neapărat în stadiile iniţiale ale evoluţiei acesteia) trebuie să ridice suspiciunea de apariţie/progresie a unui cancer (mai ales dacă sunt progresive sau repetitive) şi să declanşeze investigaţii diagnostice centrate pe simptom (*ex*. durerile osoase într-un cancer mamar vor indica efectuarea scintigrafiei) (9).

Cele 7 semne şi simptome „de alarmă” ale cancerului

1. Noduli sau induraţii palpabile la nivelul părţilor moi;

2. Plăgi care nu se vindecă, tumefacţii care nu dispar;

3. Modificări ale aspectului unei leziuni cutanate preexistente (nev pigmentar);

4. Modificări ale tranzitului intestinal sau urinar;

5. Pierderi de sânge (hemoragii) nonfiziologice;

6. Tulburări progresive/permanente de deglutiţie/alimemtaţie (disfagie);

7. Persistenţa disfoniei sau tusei, modificarea caracterului tusei la un fumător.

Examenul fizic general trebuie executat complet, sistematic şi metodic. Este necesară o anamneză minuţioasă; indiferent de acuzele pacientului, se vor evalua toate aparatele şi sistemele, inclusiv tegumentele şi mucoasele, statusul psihic şi neurologic etc. Iniţial se consemnează curba termică, tensiunea arterială, diureza, tranzitul intestinal, curba ponderală, înălţimea, greutatea, suprafaţa corporală (pentru calcularea corectă a dozei de citostatic), şi se va preciza statusul de performanţă (starea generală a pacientului) pe scala Karnofsky, sau pe cea ECOG/OMS (tab. 1).

Tabel 1. Indicii de performanţă conform scalelor Karnofsky şi OMS (ECOG, Zubrod)

Indicele Karnofsky	**Indicele ECOG/OMS/ Zubrod**
100% = normal; fără simptome, fără semne de boală **90%** = capabil de activitate normală şi muncă activă, dar cu semne minore de boală	**0** = activitate normală, capabil de performante fizice similare perioadei dinainte de îmbolnăvire, fără restricţii
80% = activitate normală, cu efort; unele semne de boală prezente **70%** = capabil să se îngrijească singur, incapabil de activitate normală, cu semne tolerabile de boală	**1** = simptome uşoare, activitatea fizică restricţionată la cea sedentară: casnică, de birou
60% = ambulator; reclamă asistenţă ocazională în activităţile zilnice şi în îngrijirea personală **50%** = necesită frecvent asistenţă medicală	**2** = activitate de autoîngrijire posibilă, < 50% din perioada activă a zilei în pat

40% = invalid; necesită îngrijiri speciale şi asistenţă permanentă **30%** = invaliditate severă; este indicată spitalizarea, totuși decesul nu este iminent	**3** = simptome severe, > 50% din perioada activă a zilei în pat, incapabil de activitate fizică
20% = foarte bolnav; necesită spitalizare și tratament de susținere activ **10%** = muribund (proces fatal cu evoluţie rapidă)	**4** = simptome extrem de severe, nu se poate îngriji, petrece întreaga perioadă activă a zilei în pat
0% = decedat	**5** = decedat

Examenul fizic va evalua:

a) *Tegumentele şi mucoasele* - se examinează cu atenţie în totalitate şi se consemnează: culoarea, forma, marginile, aspectul leziunilor cutanate (melanom, sindroame paraneoplazice dermatologice, leziuni infiltrative), cicatricile postoperatorii, marcajele radiologice. Modificările fanerelor (alopecia, coilonichia) pot fi consecința tratamentelor oncologice (după chimio-radioterapie) şi sunt o dovadă a intensităţii tratamentelor urmate.

b) *Ganglionii limfatici* - examinarea sistematică a tuturor grupelor ganglionare periferice: suboccipitali, laterocervicali, submaxilari, axilari, supraclaviculari, trohleari, inghinali. Se precizează sediul eventualelor adenopatii, numărul, dimensiunile, consistenţa, mobilitatea, sensibilitatea.

c) Ţesutul celular adipos - evaluarea globală (starea de nutriţie), aprecierea pliului abdominal, distribuţia (caşexia neoplazică).

d) *Sistemul osteoarticular* - inspecţie, palpare (punctele dureroase), percuţia apofizelor spinoase vertebrale, proba la mers (metastazele osoase), mobilitatea mişcărilor.

e) *Sistemul muscular* - aprecierea tonicităţii.

f) *Aparatul respirator* - torace (inspecţie), aspectul tegumentelor toracice, circulaţia superficială, fosele supraclaviculare, mişcările respiratorii, percuţia (matitatea în pleurezii), uscultaţia pulmonară bilaterală.

g) *Aparatul cardiovascular* - inspecţia regiunii precordiale, uscultaţia: zgomotele cardiace (pericardita), pulsul periferic, aprecierea tensiunii arteriale, examinarea pulsului pedioasei.

h) *Aparatul digestiv* - examenul cavităţii bucale (dentiţie, aspectul mucoaselor jugale, limbă, faringe, examenul amigdalelor); inspecţia abdomenului (circulaţia colaterală abdominală); aprecierea tranzitului intestinal (încetinit în tratamentul cu analgezice morfinice); palparea ficatului (limite, formă, margini, consistenţă, sensibilitate); palparea splinei (percuţie şi palpare); tuşeu anorectal (aspectul mucoasei, hemoroizi, ulceraţii).

i) *Aparatul urinar* - se apreciază: micţiunea, diureza, aspectul macroscopic al urinei, lojele renale se palpează (dificil), manevra Giordano, punctele durereroase renoureterale.

j) *Aparatul genital* - tuşeu genital.

k) *Examenul neurologic* - important prin eventualele leziuni neurologice (sindroame de compresiune, metastaze cerebrale, tulburări senzitive după medicaţia citostatică neurotropă). Nu se neglijează examinarea reflexelor osteotendinoase, manevrele de elongaţie.

l) *Starea psihică* - se urmăresc orientarea, comportamentul, stări de anxietate. Afecţiunile maligne determină un profund impact psihic şi o modalitate diferită de a aborda boala.

m) *Examenul endocrinologic* – depistarea unui sindrom paraneoplazic endocrino-metabolic, leziunile, modificările la persoanele care consumă cronic corticoizi (6).

Ginecomastia poate surveni în cancerele bronhopulmonare şi testiculare.

Examenul fizic local

Pentru fiecare localizare oncologică abordabilă, examenul local se va orienta asupra leziunilor primare şi va urma anumite reguli particulare de execuţie, respectând etapele clasice: inspecţia, palparea, percuţia şi (rar) auscultaţia. Examenul local (al leziunii tumorale) va urmări realizarea condiţiei unei „ţinte" terapeutice, măsurabile (aprecierea celor două diametre maxime), ce va fi urmărită în vederea evaluării răspunsului la tratament (11)

După examenul clinic se formulează un diagnostic clinic (unul sau mai multe) de *supoziţie* care va orienta explorările ulterioare.

Rezumat

Istoricul bolii, examinarea fizică, formularea ipotezelor, examenele de laborator şi imagistice, diagnosticul histologic de certitudine, stadializarea şi evaluarea factorilor prognostici compun procesul diagnostic în oncologie.

Diagnosticul de cancer este *sugerat* de datele anamnestice (antecedente, istoricul ce include date despre debut şi evoluţie), *susţinut* de mijloacele de explorare imagistică şi *confirmat* de examenul histopatologic.

În oncologie, diagnosticul trebuie să fie precoce (semne „de alarmă"), cert (histologie) şi complet (caracteristicile bolii neoplazice, comorbidităţi).

Bibliografie

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646–74.
2. Stephens FO, Reinhard Aigner K. What Is Malignancy? In: *Basics of Oncology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 3–16.
3. DeVita VTJ, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Principles & Practice of Oncology 10th Edition.* Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
4. Abraham J, Gulley J, Allegra C, editors. *The Bethesda Handbook of Clinical Oncology.* 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014.
5. Macià F, Pumarega J, Gallén M, Porta M. Time from (clinical or certainty) diagnosis to treatment onset in cancer patients: the choice of diagnostic date strongly influences differences in therapeutic delay by tumor site and stage. *J Clin Epidemiol.* 2013 Aug;66(8):928–39.
6. Miron L. *Terapie Oncologica. Optiuni bazate pe dovezi.* Iasi: Editura Institutului European; 2008.
7. Casciato DA, Territo MC. *Manual of clinical oncology.* Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012. 928 p.
8. Govindan R, Morgensztern D, Washington University (Saint Louis M). S of M. *The Washington manual of oncology.* 2015. 495 p.
9. http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/signs-and-symptoms-of-cancer
10. Blagden SP, Charman SC, Sharples LD, Magee LRA, Gilligan D. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *Br J Cancer*. Nature Publishing Group; 2003 Sep 15;89(6):1022–7.
11. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB (Michael B., Tepper JE, *Abeloff MD. Abeloff's clinical oncology*. 2014. 2092 p.
12. Dana Stănciuleanu, Radu-Valeriu Toma. principii și metode de diagnostic în cancer. Oncologie generală, manual universitar. București, 2019.

CAPITOLUL

VI MARKERII TUMORALI

Gafton Bogdan, Miron Lucian

A. Biomarkerii tumorali

Markerii tumorali, numiţi în anumite circumstanţe *antigene asociate cancerului*, sunt substanţe, molecule, receptori etc. prezente în mod normal în organism, sintetizate de tumora însăşi sau produse de gazdă ca răspuns la agresiunea tumorală. Pot fi măsurate în sânge, secreţii, ţesuturi şi utilizate în principal pentru monitorizarea evoluţiei bolii (*rolul prognostic*) şi a răspunsului la tratament (*rolul predictiv*), dar şi pentru a asista în determinarea prezenţei tumorii (1).

Definiţia markerilor tumorali

Un biomarker reprezintă o caracteristică care poate fi măsurată obiectiv şi evaluată ca indicator al unui proces biologic normal, proces patologic sau ca răspuns farmacologic la o intervenţie terapeutică (2).

Primul marker tumoral recunoscut ca atare a fost proteina Bence-Jones (1847). Descoperirea rolului hormonilor ca markeri tumorali datează din 1930, când Zondek a pus în evidenţă prezenţa gonadotrofinei corionice umane în urina unei femei cu coriocarcinom placentar. În 1938, E.R. şi A.B. Gutman au evidenţiat prezenţa unei fosfataze acide în ţesuturile pacienţilor cu cancere de prostată. Descoperirea alfa-fetoproteinei (AFP) şi antigenului carcinoembrionar (CEA) în anii ’60 ai sec. XX a dus la utilizarea markerilor tumorali pentru monitorizarea şi introducerea termenului de *oncoproteine fetale*, deoarece aceşti doi markeri sunt produşi atât de ţesutul fetal, cât şi de tumori (3). În anii ’70 ai sec. XX dezvoltarea tehnicilor imunohistochimice, de *immunoadsorbed assay* (ELISA), şi descoperirea anticorpilor monoclonali a dus la creşterea acurateţei detectării şi măsurării de noi markeri, cum ar fi antigenele de suprafaţă celulare (*ex*. CA125, CA15.3).

Studiile genetice, ce au identificat oncogene şi gene supresoare tumorale, şi dezvoltarea tehnicilor moleculare (recombinarea ADN-ului, reacţia de polimerizare în lanţ a polimerazei [RT-PCR], secvenţierea automată etc.) au contribuit la înţelegerea utilizării markerilor tumorali la nivel molecular (4). Noile metode de genomică şi proteomică, precum *microarray*, *matrix assisted laser desorption/ionisation – time of flight* (MALDI-TOF), *mass spectroscopy*, vor contribui nu numai la descoperirea de noi markeri dar, şi a noi metode de cuantificare a acestora (5).

Termenul de marker tumoral a fost utilizat pentru prima dată în 1975 de Heberman, care a definit caracterele ideale ale unei astfel de substanţe:

- *aplicare facilă*: dozaj simplu, reproductibilitate a rezultatelor, cost redus

- *detectabilitate* (existenţa unei metode de dozaj): permite evidenţierea unei diferenţe cantitative semnificative între subiecţii normali şi cei cu neoplazii
- *sensibilitate*: permite recunoaşterea tuturor pacienţilor cu neoplazii (există un număr redus de „fals negativi")
- *specificitate*: permite excluderea cazurilor negative şi indică localizarea primară (specificitate de organ)
- *corelare cu masa de celule tumorale*: permite „cuantificarea" eficienţei terapiei, monitorizarea bolii reziduale (dozări repetate) şi detecţia precoce a recidivei sau metastazării.

Astfel, deşi se poate vorbi de o adevărată revoluţie a markerilor tumorali în ultimele decade şi în pofida progreselor impresionante în biologia tumorală, utilitatea clinică a markerilor este variabilă. Nu toţi markerii sunt utili, iar lumea medicală este într-o continuă căutare de markeri mai utili (2).

Caracteristicile markerului tumoral ideal

Caracteristicile principale ale unui marker ideal sunt:

- să prezintă o acurateţe de 100% în diferenţierea dintre celulele normale ale organismului şi cele maligne;
- biologic, testul de depistare a markerului nu trebuie să dea nici un rezultat fals pozitiv şi/sau fals negativ, cu alte cuvinte trebuie să posede o valoare predictivă pozitivă şi o valoare predictivă negativă egale cu 100%;
- să posede capacitatea de a depista toate tumorile în stadiile microscopice;
- să aibă valoare prognostică (să permită anticiparea evoluţiei naturale a bolii) şi predictivă (să indice capacitatea de răspuns a pacientului la tratament);
- să prezinte specificitate de organ;
- să fie liber de celulele maligne într-un mediu uşor accesibil precum serul sau urina (fără să necesite o prelucrare laborioasă);
- să aibă un cost accesibil.

Validitatea markerului tumoral depinde de o serie de parametri pe care acesta trebuie să-i prezinte (6), precum:

1. **Sensibilitatea** – raportul dintre numărul de pacienţi cu rezultat pozitiv şi numărul de pacienţi la care a fost efectuat testul (acest număr cuprinde pacienții cu rezultate adevărat pozitive şi pe fals negative);

$$\text{Sensibilitate} = \frac{\text{număr de rezultate adevărat pozitive}}{\text{număr de rezultate (adevărat pozitive + fals negative)}} \times 100$$

2. **Specificitatea** – raportul dintre numărul de subiecţi sănătoşi, cu rezultat adevărat negativ, şi numărul de subiecţi sănătoşi la care s-a efectuat testul pentru markeri (rezultatele cu adevărat negative plus rezultatele fals pozitive).

$$\text{Sensibilitate} = \frac{\text{număr de rezultate adevărat negative}}{\text{număr de rezultate (adevărat negative + fals pozitive)}} \times 100$$

3. **Valoarea predictivă pozitivă** – probabilitatea prezenţei bolii maligne la cei cu teste pozitive.
4. **Valoarea predictivă negativă** – probabilitatea ca valori negative ale testului să corespundă absenţei tumorii.

Aceste caracteristici permit o alegere optimă a testelor disponibile, în funcţie de patologie. De exemplu, pentru a se susţine (din punct de vedere biologic) un diagnostic clinic se alege un marker cu sensibilitate ridicată, iar pentru un diagnostic de excludere unul cu specificitate crescută (7).

Limitele markerilor tumorali

În practică se atrage atenţia la prezenţa anumitor limite în impactul clinic şi utilizarea markerilor tumorali:

– absenţa specificităţii absolute (asociaţi frecvent şi cu patologii nonneoplazice)
– absenţa unui paralelism real între valoarea serică şi volumul masei tumorale

Nici o moleculă cunoscută nu are toate caracteristicile unui marker tumoral ideal.

Clasificarea markerilor tumorali

Markerii tumorali serici pot fi împărţiţi în numeroase clase în funcţie de natura lor biochimică. Această listă (tab. 1) nu poate fi exhaustivă, pentru că permanent sunt propuşi noi markeri pentru practica clinică.

Tabelul 1. Clasificarea markerilor tumorali serici „clasici”

Produşii celulari „specifici” (proteine tisulare):

1. Proteine oncofetale:

- alfa-fetoproteina (AFP): **carcinoame hepatocelulare, teratoame**, adenocarcinoame;
- antigenul carcinoembrionar (CEA) – **tumori germinale** (testiculare, ovariene), **embrionare**, adenocarcinoame mamare, **digestive**, plămân;
- proteina S-100 – **melanonum malign**, salivare, histiocitoza X, condrom;
- gonadotropina corionică (HCG) – **tumori trofoblastice, testicul**.

2. Hormoni cu secreţie normală non-ectopică:

- tiroglobulina – cancer **tiroidă**, mielom;
- tirocalcitonina – neoplaziile multiple endocrine;
- mioglobuline – sarcoame;
- antigenul specific prostatic (PSA) - **cancer de prostată**;
- beta2-microglobuline – **mielom**, limfoame;

3. Imunoglobulinele – limfoame, mielom.

4. Enzime specifice de ţesut:

- fosfataza acidă prostatică;
- neuron-specific-enolaza (NSE) – neuroblastom, **cancer pulmonar cu celule mici**, melanom,;
- gama-glutamil-transpeptidaza (gGTP) – metastaze hepatice, obstrucţii biliare.

Alte antigene asociate tumorii (glicoproteine, markeri de grup sau ai unor tumori individualizate):

- CA.15-3 – **sân**, plămân;
- CA.19-9 – adenocarcinoame digestive, în special cancer **pancreatic** și de **căi biliare**;
- CA.72-4 (TAG-72) – stomac, colon, plămân, sân, ovar, prostată;
- CA 125 – **ovar**, sân, plămân, pancreas;
- NKI/C3 sau MIB-5 – melanom.

Oncogene şi produşii lor finali:

1. Factori de creştere:

- sis cu omologul lanţului b PDGF (Platelet Derivated Growth Factor) în sarcomul simian, leucemia mieloidă cronică;
- int-2 cu EGF (Epidermal Growth Factor) – în tumori mamare la şoarece.

2. Receptori celulari:

- *erb*-A cu receptor al hormonului tiroidian în eritroblastoza aviară, hepatom;
- *erb*-B cu receptor EGF în boli mieloproliferative;
- **HER 1-2** cu receptori EGF în **cancerul mamar**;
- *frs* cu receptor CSF (Colony Stimulating Factor) în sarcoamele feline.

3. Proteinkinaze:

- *src* cu tirozinkinaza în sarcomul Rous;
- *abl* cu tirozinkinaza în limfom cu celule B, leucemie mieloidă cronică;
- *mos* cu tirozinkinaze în sarcom murin Moloney.

4. GTP (guanozin-5-trifosfat) legat la:

- H-*ras* cu treoninkinaza – sarcoame, carcinoame, leucemii;
- K-*ras* – limfoame, leucemii, carcinoame;
- N-*ra*s – neuroblastom.

Rolul markerilor tumorali

Succesul terapiei antitumorale depinde cel mai mult de precocitatea diagnosticului. Prin urmare, este necesară dezvoltarea unor metode fiabile şi simple pentru a identifica tumorile în stadiile incipiente, ceea ce reprezintă fundamentul cercetării markerilor tumorali biologici.

Utilizarea markerilor în clinică urmărește câteva scopuri:

- depistarea precoce (screening) (ex. PSA în cancerul de prostată, calcitonina în carcinomul medular tiroidian forma familială) (8)the current clinical biomarkers for prostate cancer are not ideal, often leading to either overtreatment of an indolent disease or undertreatment of an aggressive type. Current advances in molecular techniques have facilitated the discovery of new biomarkers for prostate cancer. This chapter will examine the current status of prostate cancer biomarkers on their diagnostic and prognostic potentials for prediction of disease status and response to drug- or treatment-related toxicities. Also covered are staging and screening of the disease, along with a description of the history, criteria, and validation of biomarkers for prostate cancer. Lists (with several examples described in detail,
- diagnostic – foarte rar în diagnosticul pozitiv (*ex*. AFP în hepatocarcinom, HCG în coriocarcinom), utilizați mai mult în diagnosticul diferențial,
- stadializare (*ex*. AFP, HCG şi LDH în tumorile germinale testiculare):
  - selectarea proceselor patologice "cu risc înalt" care produc markeri tumorali tisulari, în stadiile precoce
- prognostic şi predicţia răspunsului la tratament, supravegherea eficacităţii terapeutice, monitorizarea clinică a evoluţiei bolii
- măsurarea ţintelor terapeutice intratumorale (nouă abordare a farmacologiei clinice) (2).

Rolul în screening. Deși rezultatele screeningului prin markeri tumorali este departe de a fi perfect, existând o lipsă de sensibilitate în cazul neoplaziilor incipiente sau a leziunilor premaligne, aceștia sunt utilizați în câteva situații clinice:

- utilizarea controversată a PSA în cancerul de prostată,
- CA 125 în cancerul ovarian, singur sau în combinație cu ecografia transvaginală, pare să nu aducă beneficii semnificative de supraviețuire,
- AFP la pacienții cirotici în combinație cu ecografia abdominală pentru screeningul carcinomului hepatocelular.

Rolul diagnostic. Markerii tumorali pot fi utilizați în diagnosticul diferențial. Spre exemplu, în cazul diagnosticului imagistic al unei carcinomatoze peritoneale, putem folosi o baterie de markeri tumorali pentru a ne orienta în identificarea punctului de plecare, ceea ce ar permite efectuarea de noi teste diagnostice țintite sau inițierea unui tratament. O creștere a CA 19-9 ar orienta diagnosticul către o tumoare pancreatică,

o creștere a ACE ridică suspiciunea unei tumori colorectale, CA 125 poate sugera existența unui cancer ovarian etc.

Markerii tumorali pot face diagnosticul diferențial între tumorile benigne și maligne. De exemplu, în cazul identificării unei tumori ovariene, o valoare crescută a CA 125 poate sugera, la o femeie în postmenopauză, prezența unei tumori maligne. AFP prezintă o reală importanță în cazul carcinoamelor hepatocelulare, valori mai mari de 200 μg/L, în corelație cu un aspect caracteristic radiologic, fiind acceptate ca patognomonice, făcând diferența între nodulii de regenare și tumorile hepatice primitive (9).

Rolul prognostic. Markerii prognostici au o mare utilitate în prezent, în condițiile în care este importantă evitarea supratratamentului la pacienții care nu prezintă neoplazii agresive. O situație elocventă o oferă cancerul mamar, în stadiile incipiente, unde utilitatea chimioterapiei adjuvante este discutabilă. Teste cu valoare prognostică, precum Oncotype DX sau Mammaprint, oferă suport clinicienilor în alegerea tratamentului adjuvant.

Rolul predictiv. Markerii cu rol predictiv au capacitatea de a estima răspunsul sau absența acestuia la o anumită terapie. Rolul lor a crescut în ultimul deceniu în urma evoluției spectaculoase a terapiilor moderne, care au atras și un cost crescut, identificarea de markeri predictivi fiind foarte utilă în personalizarea terapiei. Identificarea gradului de expresie a receptorilor estrogenici pe suprafața celulelor tumorale din cancerul mamar stă la baza recomandării utilizării terapiei hormonale în această localizare. Tot în cazul cancerului mamar, identificarea expresiei Her2-neu pe suprafața celulelor tumorale face pacientul eligibil pentru terapia antiher cum ar fi trastuzumab, lapatinib, pertuzumab sau adotrastuzumab etamsine. Identificarea statusului ras în cazul pacienților cu tumori colorectale oferă clinicienilor perpectiva răspunsului la terapii anti-EGFR cu anticorpi monoclonali precum cetuximab sau panitumumab. În cancerul bronhopulmonar, identificarea mutațiilor activatoare în receptorul EGFR indică o probabilitate înaltă de răspuns la terapiile anti-EGFR cu inhibitori tirozin-kinazici precum erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib. Prezența mutațiilor BRCA 1 sau 2 este un indicator de răspuns pentru pacientele cu carcinom ovarian la tratamentul cu olaparib. La momentul actual, imunoterapiile au luat avânt și deși datele nu sunt încă clare, PD-L1 poate deveni un marker predictiv (10).

Rolul în supraveghere

Domeniul în care markerii tumorali excelează este monitorizarea eficienței terapiilor datorită capacității de a indica recidiva sau prezența metastazelor la pacienții care au beneficiat de terapii cu viza curativă sau de a indica evoluția favorabilă la unii pacienți, la care volumul tumoral total corelează cu valoarea markerului respectiv. Exemple de utilitate clinică a markerilor sunt: ACE în cancerele colorectale, AFP și βHCG în tumorile germinale, CA 125 în cancerul ovarian, PSA în cancerul de prostată, CA 15-3 în cancerul mamar.

Tabelul 2. Markeri tumorali serici uzuali în practica clinică

Principalii markeri utilizaţi				
Markerul	Cancer	Alte patologii/ cancere	Creşteri nespecifice	Timpul de înjumătăţire. Normalizarea valorilor după tratamentul chirurgical
CA 15-3	Mamar (monitorizare postoperatorie, monitorizarea tratamentului)	Ovarian Uterin Pancreatic Colorectal Bronho-pulmonar	Ciroza hepatică Hepatite	5-7 zile. Normalizare: 30 de zile
CA 125	Ovarian (monitorizarea tratamentului, diagnostic diferenţial cu tumori benigne sau maligne la femeia în postmenopauză)	Mamar Colorectal Pancreatic Bronho-pulmonar	Ciroza hepatică Hepatite Pancreatită Endometrioză Serozite Perioada menstruală Sarcină	5-10 zile. Normalizare: 10-90 zile
AFP Alfa feto-proteina	Ovarian Testicular Hepatic		Boli hepatice benigne	4-5 zile
βHCG (gonado-tropina corionică umană)	Ovarian Testicular Coriocarcinom (specificitate 100%)			1-2 zile
ACE (antigen carcino-embrionar)	Colorectal Tiroidian medular	Gastric Ovarian Hepatic Bronho-pulmonar Mamar Pancreatic	Tabagism Patologie benignă: respiratorie, digestivă, insuficienţă renală	Normalizare: 8-30 zile
CA 19-9	Colorectal Pancreatic	Gastric Mamar Ovarian	Pancreatită Colecistită Ciroză	2 zile. Normalizare 10-30 zile
NSE (neuron specific enolaza)	Bronhopulmonar anaplazic cu celule mici Neuroblastom		Patologie benignă respiratorie Feocromocitom	

LDH	Tumori germinale, melanom malign			Rol numai prognostic.
PSA (prostate specific antigen)	Prostată	Mamar Colorectal Pancreatic Bronho-pulmonar	Permanent: prostatite, adenoame Tranzitor: după tuşeul rectal, după ejaculare, după rezecţie transuretrală	3 zile. Normalizare: 5-15 săptămâni
FAP (fosfataza acidă prostatică)	Prostată		Idem PSA	
Tiro-globulină	Tiroidian diferenţiat		Patologie tiroidiană benignă	

Cinetica markerilor tumorali

Adeseori, cinetica concentraţiilor markerilor tumorali este mai importantă decât valoarea absolută. Prin urmare, o creştere rapidă a concentraţiilor serice, într-un anumit interval de timp, poate avea valoare clinică superioară unei valori unice, chiar mult crescute. În anumite situaţii, creşterea concentraţiei unui marker poate diferenţia o patologie benignă, caracterizată de augmentări tranzitorii şi limitate, de boala malignă, caracterizată de o creştere rapidă sau lentă, dar în orice caz persistentă, a concentraţiei markerului respectiv.

Valoarea prognostică a unui marker depinde şi de componenţa antigenică a celulelor tumorale. De exemplu, anumite metastaze ale aceleiaşi tumori primare nu secretă antigenele tumorale din cauza pierderii unor caracteristici iniţiale. Prin urmare, expresia markerilor tumorali depinde de producţia, secreţia, eliberarea sau timpul de înjumătăţire a antigenelor tumorale, vascularizaţia tumorii etc.

Interferenţe în dozarea markerilor serici

Dozarea anumitor markeri poate fi influenţată de anumiţi factori:

- disfuncţii hepatice şi renale care modifică formarea urinei sau bilei;
- momentul chirurgical (eliberare acută în timpul manipulării chirurgicale) sau chimio- şi/sau radioterapia (liză celulară);
- anumite medicamente (*ex*. antiandrogenii pot inhiba sinteza de PSA în cancerul de prostată);
- anumite manevre medicale (tuşeul rectal, biopsiile) pot induce eliberarea tranzitorie a markerului prin microleziuni ale organului respectiv;
- dificultăţi tehnice (*ex*. existenţa în ser a anticorpilor împotriva reactivilor specifici utilizaţi la dozare, proasta conservare a eşantioanelor);
- patologie asociată: prostatite, hepatite virale, pancreatite, colite;
- fumatul.

Rezumat

- Markerii tumorali sunt substanţe cu concentraţii crescute în unele cancere, care pot fi măsurate în sânge sau secreţii şi utilizate pentru a diferenţia o tumoră de ţesutul normal sau pentru a urmări evoluţia bolii.
- Deoarece sunt în esenţă nespecifici, diagnosticul sau decizia de schimbare a protocolului terapeutic nu vor fi niciodată bazate numai pe modificarea singulară a valorii unui marker tumoral.

Bibliografie

1. Mackillop, WJ et al. The role of cancer staging in evidence-based medicine. In: Pollock R, editor. UICC Manual of Clinical Oncology. 8th ed. New York, NY: Willey-Liss; 2008. p. 215–23.
2. Duffy M, Demir A, Bonfrer J. Biomarkers in oncology. In: Schmoll H, editor. ESMO Handbook of cancer diagnosis and treatment evaluation. Geneva: Informa; 2009. p. 13–20.
3. Fowler BA, Fowler BA. Chapter 2 – Historical Development of Biomarkers. In: Molecular Biological Markers for Toxicology and Risk Assessment. 2016. p. 17–37.
4. Brooks JD. Translational genomics: the challenge of developing cancer biomarkers. Genome Res. 2012 Feb;22(2):183–7.
5. Hayes D. Evaluation of tumor markers. In: Chang AE et al, editor. Oncology – An evidence-based approach. New York, NY: Springer New York; 2006. p. 106–11.
6. Stephens F, Aigner K, editors. Basics of oncology. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 2009.
7. DeVita VTJ, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Principles & Practice of Oncology 10th Edition. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
8. Lu Y, Madu C. Chapter 46 – Prostate cancer biomarkers. In: Biomarkers in Toxicology. 2014. p. 771–83.
9. Lynch HT, Drescher K, Knezetic J, Lanspa S. Genetics, biomarkers, hereditary cancer syndrome diagnosis, heterogeneity and treatment: a review. Curr Treat Options Oncol. 2014 Sep;15(3):429–42.
10. Pavlou MP, Diamandis EP, Blasutig IM. The long journey of cancer biomarkers from the bench to the clinic. Clin Chem. 2013 Jan;59(1):147–57.
11. Verma M. The Role of Epigenomics in the Study of Cancer Biomarkers and in the Development of Diagnostic Tools. Adv Exp Med Biol. 2015;867:59–80.

12. Govindan R, Morgensztern D, Washington University (Saint Louis M). S of M. The Washington manual of oncology. 2015. 495 p.
13. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB (Michael B., Tepper JE, Abeloff MD. Abeloff's clinical oncology. 2014. 2092 p.
14. Abraham J, Gulley J, Allegra C, editors. The Bethesda Handbook of Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014.
15. Casciato DA, Territo MC. Manual of clinical oncology. Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012. 928 p.

CAPITOLUL

VII

SINDROAMELE PARANEOPLAZICE (SP)

Miron Lucian

Cancerele sunt frecvent asociate cu simptome sistemice care nu sunt consecința efectelor locale ale tumorii. Acestea sunt foarte diverse, fără o relaţie aparentă cu cancerul respectiv, realizând sindroame *paraneoplazice*.

Sindroamele paraneoplazice (gr. *syn*. – acelaşi; *dromos* – cale și *para* – alături) sunt un grup heterogen de semne şi simptome asociate cu evoluţia bolii maligne care nu sunt generate de efectele fizice (mecanice) directe ale formaţiunii (lor) tumorale (tumoră primară, adenopatii sau metastaze).

Deși au o frecvență relativ redusă, recunoaşterea sindroamelor paraneoplazice (SP) este importantă deoarece (1):

- pot reprezenta manifestările precoce ale unui neoplasm ocult, identificarea lor permiţând diagnosticul neoplaziei într-un stadiu iniţial (SP nu sunt dependente de stadiul evolutiv al bolii) (2);
- pot evolua în paralel cu boala neoplazică, tratamentul eficient al malignităţii putând duce la dispariţia simptomatologiei paraneoplazice; totuşi, multe SP (în special cele cu etiologie imună sau neurologică) nu se rezolvă predictibil după tratamentul neoplaziei;
- pot fi utilizate ca markeri tumorali, pentru a urmări evoluţia cancerului sub tratament sau pentru a detecta mai precoce o recidivă a acestuia;
- pot mima boala metastatică, descurajând astfel aplicarea unui tratament curativ pentru un cancer în realitate localizat;
- pot fi confundate cu complicaţiile unui cancer (metastaze, infecţii), întârziind tratamentul;
- pot reprezenta o problemă clinică semnificativă, chiar potenţial letală (3).

Etiologie şi patogeneză

Sindroamele paraneoplazice pot avea următoarele mecanisme:

- Producerea şi eliberarea de către tumoră (sau de către gazdă, ca reacţie la prezenţa tumorii) a unor substanţe (în general proteine sau polipeptide) biologic active: precursori hormonali, factori de creştere, citokine, proteine fetale (CEA, AFP), imunoglobuline, enzime (4);
- Producţia de receptori ectopici sau sinteza de hormoni biologic inactivi;
- Inducerea unor fenomene autoimune sau producerea de complexe imune şi supresiune imunologică (5);
- Realizarea unor contacte „interzise” prin ruperea unor structuri sau bariere anatomice, permiţând reacţii antigenice neadecvate;
- Cauze necunoscute.

Diagnosticul de SP este unul **de excludere**. Pentru certitudine, este necesară respectarea a cel puţin trei dintre următoarele condiţii:

- existenţa concomitentă a unei neoplazii active, indiferent de stadiu;
- scăderea nivelului mediatorului biologic secretat după îndepărtarea sau tratamentul activ al tumorii respective;
- existenţa unui gradient arteriovenos al concentraţiei serice de mediator de-a lungul patului tumoral şi concentraţia sa crescută în tumoră;
- sinteza şi secreţia mediatorului sau precursorului său de către ţesutul tumoral *in vitro*;
- existenţa unei corelaţii temporale între variaţia dimensiunilor tumorii şi cea a nivelelor serice ale mediatorului (6).

În general, SP trebuie diferenţiate de:

- afecţiunea propriu-zisă (simultană, dar independentă) a glandei sau organului aparent implicat;
- invazia/compresiunea directă a unor structuri anatomice de către tumora primară, adenopatii sau metastazele sale;
- distrucţii determinate de tumoră sau produşii săi de secreţie;
- anomalii vasculare sau hemodinamice;
- infecţii sau tulburări intercurente ale echilibrului hidroelectrolitic;
- toxicitatea terapiei antineoplazice (radio-, chimioterapia) (2).

Manifestările sindroamelor paraneoplazice

Sindroame paraneoplazice endocrine şi metabolice

Cancerele pot determina sindroame endocrine sau asociate eliberării de hormoni „*ectopici*" (producţia unui hormon de către o tumoră nonendocrină) prin sinteza şi eliberarea de citokine, de proteine, de hormoni sau de precursori de către tumoră sau, rareori, prin metabolizarea steroizilor la forme biologic active care determină SP (7). În general, tratamentul neoplaziei poate determină rezoluţia SP (tab. 1).

Studiile pe culturi celulare au evidenţiat secreţia *in vitro* a mai multor hormoni de către celulele tumorale, susţinând ipoteza unei diferenţieri glandulare a clonei celulare maligne.

Manifestările determinate de hipersecreţia hormonală a anumitor cancere ale glandelor endocrine (cum ar fi hipoglicemia, în cursul evoluţiei unui insulinom), trebuie excluse, conform definiţiei SP.

Tabelul 1. Sindroame paraneoplazice endocrine frecvente

Sindrom	Hormon	Neoplazii (frecvente)
Sindrom Schwartz-Bartter	ADH	Carcinom bronhopulmonar (cu celule mici) (70%)
Sindrom Cushing (evoluţie rapidă, melanodermie)	ACTH	Carcinom bronhopulmonar (cu celule mici) (50%)
Hipoglicemie	NSILA (2/3)	Tumori mezenchimatoase(40- 60% abdominale sau toracice (1/3)
Pubertate precoce	HCG	Hepatoblastom (numai la băieţi)
Ginecomastie (moderată, uni-/bilaterală)	HCG/ HCS	Carcinom bronhopulmonar
Galactoree (rar paraneoplazică)	PRL	Carcinom bronho,,pulmonar, renal

ADH – hormon antidiuretic; ACTH – hormon adrenocorticotrop; NSILA – *non-suppressive insulin-like activity*; HCG – gonatrotropină corionică umană; HCS – hormon corionic somatotrop; PRL – prolactină.

Sindromul Schwartz-Bartter (secreţia inadecvată de hormon antidiuretic [ADH]) (SIADH)

Este consecinţa secreţiei paraneoplazice inadecvate de ADH (arginin-vasopresină) este un polipeptid (9 aminoacizi) secretat de hipotalamus, cu rol în menţinerea osmolarităţii plasmatice (valori normale 286-294 mOsm/l). În practică, acest sindrom este cu mult mai frecvent decât numărul de cazuri citate în literatură, însă majoritatea pacienţilor sunt asimptomatici, hiponatremia fiind descoperită la evaluarea biochimică de rutină.

Criteriile de diagnostic a SIADH (3)

- *criterii esenţiale:*
  - osmolalitatea apei < 275 mOsm/kg
  - osmolalitatea urinară > 100 mg/kg apă în condiţii hipotone
  - euvolemie clinică
  - sodiu urinar > 40 mmol/l (în condiţii de dietă normală)
  - funcţie tiroidiană şi a glandei suprarenale în limite normale
  - absenţa unui istoric recent de tratament cu diuretice
- *criterii adiţionale:*
  - acid uric seric <4 mg/dl
  - BUN (*blood ureea nitrogen*) < 10 mg/dl
  - excreţia fracţionată a Na > 1%
  - excreţia fracţionată a ureei > 55%

- persistenţa hiponatremiei după administrarea de 2 l NaCl 0,9%
- corecţia hiponatremiei prin restricţia fluidelor
- răspuns anormal la încărcarea cu apă
- nivel seric de ADH crescut în pofida hipotonicităţii şi euvolemiei

Caracteristicile SIADH sunt cele ale unei hiponatremii hipotone euvolemice. Clinic, se traduce prin tabloul intoxicaţiei cu apă, asociind tulburări digestive (anorexie, greţuri, vărsături) şi manifestări neuropsihice (euforie, agresivitate, confuzie mentală, delir); crizele comiţiale pot completa tabloul clinic atunci când sodiul plasmatic scade drastic ($Na^+ < 120mEq/l$), culminând prin comă, datorită edemului cerebral (3).

Diagnosticul diferenţial al SIADH include: *hiponatremia de laborator* (erori de măsurare); *hiponatremia asociată cu depleţia volemică* (vărsături, sechestrare de lichide, diaree şi transpiraţii excesive); *natriureza crescută asociată cu depleţie volemică* (diuretice, corticoizi, pierdere nefrogenă de sare, deficite minerale, diureză osmotică, alcaloză metabolică, acidoză tubulară renală); *hiponatremia asociată expansiunii volemice cu natriureză normală* (insuficienţa renală acută sau cronică).

Principala malignitate asociată cu SIADH este cancerul bronhopulmonar (CBP) microcelular (*small cell*), deşi au fost descrise şi în alte malignităţi, cum ar fi CBP non-microcelulare, cancerele sferei ORL, pancreatice sau duodenale, sarcoamele Ewing, timoame (8)but recent evidence indicates that also mild and chronic hyponatremia is associated with neurological and extra-neurological signs, such as gait disturbances, attention deficits, falls and fracture occurrence, and bone loss. The syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH.

În cazuri rare, chimioterapia poate evidenţia, contribui sau agrava acest sindrom. Tratamentul SIADH include: restricţia hidrică, demeciclină şi perfuzii cu soluţii saline hipertonice (9). O corecţie prea rapidă a hiponatremiei poate duce la mielinoliză pontină!; în caz de eşec, se recurge la diuretice de ansă (furosemid) (1,3).

Sindromul Cushing (secreţia ectopică de hormon adrenocorticotrop [ACTH])

Frecvenţa acestui sindrom este, de asemenea, subestimată, fiind frust în 95% din cazuri. Apare cu frecvenţă egală la bărbaţi şi la femei, la vârste de 40-60 de ani (mai tardiv decât boala Cushing propriu-zisă) şi prezenţa sa este un factor de prognostic negativ independent în tumorile pulmonare microcelulare (10).

În forma tipică, sindromul Cushing prezintă o evoluţie clinică rapidă (HTA, anomalii SNC cu psihoză, intoleranţă la glucoză, distribuţie anormală a ţesutului adipos, catabolism proteic, striuri cutanate, atrofie musculară proximală, echimoze). Simptomele frecvente în boala Cushing pituitar-dependentă (obezitatea facio-tronculară, osteoporoza, prezenţa vergeturilor), sunt adesea absente în sindromul paraneoplazic (3). În unele cazuri, SP este recunoscut numai pe baza datelor biologice: alcaloza metabolică, hipokaliemia, kaliureza crescută, diabet precoce şi intens (1).

Diagnosticul se bazează pe bilanţul hormonal: hipersecreţia de mineralo- şi glucocorticoizi (cortizolemie, 17-OH-steroizi urinari, cortizol liber urinar, 17-cetosteroizi urinari) şi creşterea nivelelor de ACTH (11). Măsurarea secreţiei de

cortizol liber urinar pe 24 ore reprezintă standardul de aur pentru verificarea existenţei unei hipercortizolemii endogene. O dată stabilită prezenţa excesului de cortizon, este necesară realizarea unei distincţii dintre adenomul pituitar cu producţie de ACTH şi adenomul primar suprarenalian (tumori ACTH-dependente versus tumori ACTH-independente). Pentru aceasta se determină nivelul seric de ACTH şi dacă rezultatul nu este concludent, se determină nivelul seric de CRH. Dacă este stabilită dependenţa de ACTH a sindromului, se face diagnosticul diferenţial între un adenom pituitar şi o tumoră secretantă de ACTH (cel mai frecvent, prin RMN cerebral) (12).

Sindromul Cushing se observă în cancerele bronhopulmonare (50%, în cele cu celule mici), cele timice (15%) şi cele pancreatice (10-15%). Mai rar, sindromul poate apărea şi în cancerele epidermoide, adenocarcinoamele pulmonare, intestinale, renale şi carcinoamele medulare tiroidiene.

Evoluţia hipercorticismului paraneoplazic este paralelă cu cea a cancerului: când acesta este vindecabil (şi uneori chiar în formele metastatice), iar tratamentul antineoplazic antrenează dispariţia completă, clinică şi biologică, a secreţiei hormonale şi sindromului clinic (13).

Tratamentul sindromului Cushing paraneoplazic include şi tratamentul anomaliilor metabolice care, adesea, sunt cauzele dominante ale morbidităţii clinice. Abordarea chirurgicală (adrenalectomia laparoscopică) este de elecţie la pacienţii în stadii localizate de boală asociate cu sindromul Cushing, determinând o paliaţie eficientă a simptomelor. Terapia medicală pentru producţia ectopică de ACTH implică controlul excesului de glucocorticoizi şi simptomele determinate de acesta (ketoconazol, aminoglutetimid, octreotid, bromocriptină). **Metirapon,** un blocant de 11-hidroxilază, determină scăderea nivelelor de cortizol şi poate fi administrat la pacienţii cu prezenţa severă a sindromului (3); cu toate acestea, nici un tratament nu produce efecte de durată în absenţa tratamentului bolii de bază (neoplazia).

Valorile ACTH au un interes limitat în observarea pacienţilor (creşterea valorilor este inconstantă în prezenţa recidivei) (2).

Hipercalcemia

Hipercalcemia indusă de metastazele osoase nu este un sindrom paraneoplazic!

Dacă se respectă definiţia acestor sindroame, hipercalcemia poate fi considerată paraneoplazică doar dacă survine într-un cancer, prin secreţia unui analog al parathormonului (PTH), numit *parathormon-related protein* (PTH-rP), cu semne biologice de hiperparatiroidism care regresează după tratamentul tumorii şi reapare în cazul recidivei (14). Hipercalcemia tumorală se diferenţiază de cea indusă de hiperparatiroidie (adenom) prin patru elemente principale:

- alcaloza metabolică;
- diminuarea nivelului seric de 1,25-(OH)2-vitamina D (vitamina D_3);
- diminuarea osteocalcinei serice;
- nivele normale/scăzute de PTH (măsurate prin RIA) în contrast cu creşterea cAMP; dozarea PTH-rP ar facilita diagnosticul diferenţial.

Alţi factori osteolitici cunoscuţi sunt prostaglandinele (PGE-1, PGE-2), factorul de creştere tumoral (TGF), vitamina D_3 şi interleukinele (IL-1β, IL-6).

Hipercalcemia paraneoplazică este întâlnită în majoritatea neoplaziilor, mai ales în hemopatii maligne, carcinoame epidermoide de plămân şi sfera ORL, cancere ovariene, mamare, tiroidiene şi de prostată.

În urgenţă, prima măsură terapeutică presupune iniţierea hidratării parenterale cu minim 2 litri soluţie izotonă (15). Tratamentul hipercalcemiilor neoplazice a beneficiat de introducerea bisfosfonaţilor de generaţia I, II şi III (clodronat; pamidronat, zoledronat; ibandronat) care, administraţi singuri sau în asociaţie cu calcitonina, oferă cel mai eficient tratament al hipercalcemiei; tratamentul cu octreotid este, de asemenea, eficient (2, 3).

Hipocalcemia

Deşi tumorile asociate cu metastaze osoase blastice (mamare, prostatice, renale, bronhopulmonare) pot determina hipocalcemie prin depunerea calciului în oase, acestea nu sunt paraneoplazice. Hipocalcemia paraneoplazică poate apărea secundar malnutriţiei cu deficit subsecvent de vitamina D, hipomagneziemiei, tratamentelor citostatice, sepsisului sau dezechilibrelor hormonului paratiroidian.

În neoplazii, hipocalcemia este o manifestare clinică rară, în general în contextul secreţiei aberante de calcitonină (16), diagnosticul este mai frecvent biologic (calciu mai mic de 2,25-2,65 mmol/l; se poate asocia frecvent cu hipomagneziemie).

Simptomatologia clinică constă în: iritabilitate, tetanos, aritmii, insuficienţă cardiacă, hipotensiune arterială şi manifestări EKG (creşterea intervalului ST).

Tratamentul simptomatic presupune administrarea exogenă de calciu.

Scăderea semnificativă a calciului seric este asociată şi cu fenomenul de *liză tumorală* (17) care survine uneori după tratamentul hemopatiilor maligne (limfomul Burkitt, leucemia cu celule T şi diferite alte malignităţi cu celule B) sau al tumorilor cu celule germinale, şi prezintă un tablou de azotemie, acidoză, hiperpotasemie, hiperfosfatemie şi hiperuricemie. Terapia sindromului de liză tumorală se face cu soluţii perfuzabile (dextroză în soluţii saline 4-6 l/zi) şi alopurinol/rasburicază (2, 3)

Osteomalacia

Osteomalacia este asociată foarte rar cu tumorile benigne sau maligne: la tineri, poate apărea în tumorile capului şi gâtului, şi tumorile osului; la adulţi se întâlneşte în mielom, neurofibromatoză şi cancer al prostatei. Este indusă de factorii osteolitici tumorali circulanţi şi se caracterizează prin hipofosfatemie, creşterea excreţiei fosfaţilor urinari şi nivele scăzute de vitamina D3 (3). Simptomele cele mai frecvente includ distrofie musculară progresivă şi fracturi spontane determinate de mineralizarea inadecvată (18)for diverse signaling pathways as well as cell membrane formation. Its disequilibrium results in serious complications like hypophosphatemia and excessively reduced fractional tubule phosphate reabsorption (TRP.

Terapia definitivă constă în excizia tumorii (dacă este posibil), care duce la vindecare clinică şi biochimică. În restul cazurilor este necesară administrarea orală repetată a unor doze crescute de vitamina D şi fosfaţi.

Hipoglicemia

Insulinoamele (tumori neuroendocrine ale celulelor insulare pancreatice) determină hipoglicemie, însă aceasta nu este considerată un SP adevărat.

Hipoglicemia paraneoplazică survine, de obicei, în sarcoame, hepatocarcinoame şi cancere ale tractului gastrointestinal (tumori de origine mezenchimală) (3).

Aceste tumori secretă un factor de creştere *insulin-like* tip I sau II (IGF-I, IGF-II); creşterea raportului plasmatic IGF-II/IGF-I determină hipoglicemie, asociată cu o scădere a insulinei plasmatice, a peptidului C plasmatic şi a proinsulinei. Alte cauze ale hipoglicemiei paraneoplazice sunt hipermetabolismul glucozei, producţia unor hormoni ectopici insulinici, producţia de inhibitori ai sintezei hepatice de glucoză şi, rareori, producţia de insulină ectopică (1).

Simptomatologia clinică este caracteristică unei hipoglicemii clasice (hipotensiune, transpiraţii, tremurături), dar fără modificările neurologice şi psihice.

Tratamentul este paliativ (perfuzie de glucoză în urgenţă) şi chirurgical, deşi efectul pe termen lung al *debulking*-ului nu este cunoscut. Dacă tratamentul chirurgical nu este posibil, se va utiliza administrarea intramusculară sau subcutană de glucagon cu acţiune lungă, doze crescute de corticoizi sau analogi de somatostatină (octreotid) (2).

Ginecomastia

Ginecomastia este creşterea proliferării ţesutului glandular şi stromal al sânului la bărbat ca rezultat al producţiei inadecvate de estrogen indus de hormonul *gonadotrofinic corionic uman* (HCG) (19). În majoritatea neoplaziilor nonendocrine, ginecomastia este generată, probabil, de producţia ectopică de HCG. La femei, producţia de HCG induce oligomenoree, iar la copii pubertate precoce, asociată hepatoblastoamelor sau hepatocarcinoamelor. Tumorile germinale testiculare seminomatoase (foarte rar) şi teratoamele sunt asociate cu producţia de HCG dar şi cu carcinoamele bronhopulmonare de toate tipurile histologice. Alte tumori care produc HCG sunt cele pancreatice (atât exocrine, cât şi insulare), hepatice, suprarenale şi de sân. Creşterea producţiei de HCG ectopic de către testicul sau alte tumori determină creşterea producţiei de estrogen, care favorizează ginecomastia. În unele tumori, producţia de HCG se face sub forma subunităţilor libere, neasociate cu efecte biologice.

Tratamentul constă din exereza tumorii. Ginecomastia dureroasă poate fi tratată prin iradiere locală sau mamoplastie (20).

Alţi hormoni ectopici

Unele tumori sintetizează substanţe de tip gonadotrofinic (GH- realising) care pot determina, foarte rar, **acromegalie**: tumorile carcinoide, tumorile insulare pancreatice. **Galactoreea** poate apărea ca urmare a producţei de prolactină, hipertiroidismul – în tumorile trofoblastice care sintetizează HCG cu activitate TSH-*like* (20).

Sindroame paraneoplazice neurologice

SP neurologice se întâlnesc în 4-14% din cancere şi pot afecta orice structură nervoasă (periferică sau centrală) (tab. 2). Fiziopatologia acestora nu este deplin cunoscută, fiind discutate mecanisme autoimune şi/sau infecţii virale. Numeroase dintre aceste sindroame prezintă imunopatogeneză. Însuşi caracterul paraneoplazic

al manifestărilor neurologice este adesea discutabil, în special în contextul criteriilor definiţiei SP:

- frecvenţa asociaţiei sindrom-neoplazie (dificil de apreciat);
- excluderea altor cauze: localizările metastatice (responsabile de >75% din semnele neurologice la neoplazici), complicaţii iatrogene (ex. după chimio- şi/sau radioterapie), infecţioase (leucoencefalopatia multifocală progresivă, considerată până în 1965 un SP, este astăzi definită ca encefalită virală), metabolice şi carenţiale, boli nononcologice (diabet, HTA, etilism cronic, ateroscleroză);
- paralelismul evolutiv relativ; SP neurologice regresează rar, după terapia neoplaziei, ca urmare a caracterului definitiv al leziunilor;
- evidenţierea de autoanticorpi antinucleari neuronali (anticorpi anti-HU) în ser şi LCR al pacienţilor cu encefalomielită (foarte specifici) (1).

Tabelul 2. Sindroame neurologice (frecvent) paraneoplazice (21)

Sindrom paraneoplazic	**Neoplazii (frecvente)**	**Comentarii**
Pseudomiastenia (Eaton-Lambert)	CBP cu celule mici	blocaj neuromuscular periferic ameliorat prin guanină
Neuropatia senzitivă subacută	CBP cu celule mici	rar asociată cu alte afecţiuni SNC (Denny-Brown)
Encefalomielita subacută	CBP cu celule mici	sindroame neurologice multifocale
Degenerescenţa cerebeloasă subacută	Cancere de ovar, sân, uter	sindroame cerebeloase bilaterale survenite rapid
Retinopatie paraneoplazică	CBP cu celule mici	cecitatea, rapid instalată, precede apariţia cancerului

Manifestările neurologice se pot clasifica în:

- *Neuropatii senzitive subacute*, *encefalomieloneurite* – mai frecvent asociate cu CBP microcelulare, pot afecta sedii multiple ale SNC şi SNP.
- *Encefalita limbică* – majoritatea cazurilor în CBP microcelulare; perturbări de memorie, agitaţie, convulsii (diagnostic diferenţial: encefalita herpetică).
- *Neuropatia autonomă* – tulburări urinare/intestinale, hipotensiune posturală.
- *Degenerarea cerebeloasă progresivă* – dificultate progresivă la mers, diplopie, vertij.
- *Pierderea de vedere paraneoplazică* – hiperpigmentare retiniană asociată cu melanoame sau adenocarcinoame de intestin subţire.
- *Opistotonus-mioclonus* – perturbare de motilitate oculară şi mioclonus focal, descrisă iniţial la copii cu neuroblastom.

- *Tulburări de neuron motor periferic* – în boala Hodgkin (BH) şi limfoamele maligne nonhodgkiniene (LMNH).
- *Neuropatii senzitivo-motorii periferice* – pierderea progresivă a sensibilităţii distale la nivelul membrelor inferioare (CBP microcelulare, carcinom renal, de prostată, endometru, şi limfoame).
- *Dezordini ale joncţiunii neuro-musculare* – sindromul pseudomiastenic Eaton-Lambert, frecvent în CBP microcelulare.
- *Sindroame asociate cu rigiditate musculară* – neuromiotonia paraneoplazică (contracturi spontane şi continue cu origine periferică).
- *Sindroame dermatomiozitice* – asociate cu cancere mamare la femei, cu CBP şi cancere gastro-intestinale la bărbaţi.
- *Tulburări de mişcare* – sindroame predominant hiperkinetice, coree (CBP microcelulare, carcinom renal, LLC, BH) (21).

Neuropatia senzitivă Denny-Brown

Este o formă rară de encefalomielită paraneoplazică (cauzată de atingerea ganglionilor şi cordoanelor medulare posterioare), cu prezenţa de autoanticorpi antineuronali (anti-HU) în serul pacienţilor, reprezintând un SP autentic.

Tabloul clinic este marcat de tulburări senzitive progresive la nivelul membrelor inferioare cu caracter pseudotabetic (sensibilitate superficială perturbată, cu topografie metamerică, reflexe osteotendinoase abolite), care tind să se stabilizeze în decurs de câteva luni (22). Sindromul este asociat frecvent unui CBP cu celule mici.

Corticoterapia este ineficientă, tratamentul fiind exclusiv simptomatic (antalgice majore, sedative, terapie de suport).

Sindromul pseudomiastenic Eaton-Lambert

Este un sindrom rar care apare în urma unui bloc neuromuscular presinaptic cu mecanism autoimun, frecvent paraneoplazic (în special în CBP cu celule mici). Se asociază cu prezenţa anticorpilor direcţionaţi împotriva canalelor de calciu, ceea ce determină o scădere a cantităţii de acetil-colină sinaptică (23).

Se manifestă, pe un fond de astenie generală, prin dureri musculare predominant la nivelul porţiunii proximale a membrelor, ptoză palpebrală, diplopie şi tulburări de deglutiţie. Semnele neurologice constau în abolirea ROT, parestezii distale şi peribucale, tulburări vegetative şi uscăciunea gurii.

Evoluţia este dominată de prognosticul neoplaziei: rareori, blocajul neuromuscular poate dispărea. Tratamentul esenţial este reprezentat de creşterea concentraţiei de acetil-colină la nivelul joncţiunii-neuromusculare, fie prin inhibitori de colinesterază, fie prin creşterea eliberării presinaptice de acetil-colină (24). Pacienţii refractari la tratament vor beneficia de imunosupresiune cu corticosteroizi, anticorpi monoclonali, agenţi alkilanţi sau plasmaferează (3).

Degenerescenţa cerebeloasă subacută

Degenerescenţa cerebeloasă subacută apare ca urmare a pierderii celulelor Purkinje din cortexul cerebelos şi se manifestă prin pierderea acuităţii vizuale, vertij,

ataxie tronculară. Este asociată cu adenocarcinomul glandei mamare, mai rar cu cancerele endometriale sau de ovar şi excepţional cu CBP microcelular (dar în acest caz există frecvent semne de encefalită sau neuropatii periferice) (21).

Sindroamele paraneoplazice dermatologice

Sunt cele mai autentice SP (tab. 3). Apariţia lor precoce permite descoperirea neoplaziei într-un stadiu precoce, limitat de boală. Biopsia cutanată este utilă pentru a exclude prezenţa unei infiltraţii tumorale sau a unei etiologii nonmaligne. Evoluţia este paralelă cu cea a neoplaziei, simptomatologia diminuând odată cu tratamentul curativ al procesului tumoral şi reapărând în caz de recidivă sau metastază. Mecanismele etiopatogenice ale acestor dermatoze în cursul procesului neoplazic rămân puţin cunoscute, putând fi în relaţie cu un produs de secreţie al tumorii (hormoni, enzime), martor al unei reacţii imune legate de prezenţa tumorii, de origine carenţială, sau în relaţie cu o tulburare neuro-vasculară (3).

Acanthosis nigricans

Acanthosis nigricans (AN) apare, de regulă, la adulţi, iar aspectul clinic este foarte caracteristic: hiperpigmentare cutanată (culoare gri murdară) sub forma unor pete confluente în placarde, rugoase, ce apar progresiv şi simetric în axile, pliurile mari, gât, ombilic, şanţul submamar. Uneori se asociază şi leziuni papilomatoase ale regiunilor periorificiale şi ale mucoaselor sau o keratodermită palmo-plantară cu pahidermatoglifie.

Deşi nespecifică (hiperplazia epidermului), biopsia este utilă pentru a exclude o infiltraţie tumorală. Trebuie făcută diferenţa între bolile benigne, endocrinopatii (ex. acromegalie, diabet insulino-rezistent, distiroidie), AN familială, benignă (înainte de adolescenţă) sau *pseudo-acanthosis nigricans,* survenită la obezi sau după administrarea de corticoizi sau androgeni, şi AN malignă, cel mai frecvent asociată unui neoplasm gastric (64%) sau CBP (5%) (25). Precede rareori neoplazia (17%), cel mai frecvent apărând în acelaşi timp cu tumora primară (61%), şi pare să constituie un element prognostic peiorativ.

Frecvent se poate asocia dermatoglifia exofitică (îngroşare a dermului, „sindromul palmelor mozaicate"), izolată, frecventă în carcinoamele scuamoase ale limbii, mai rar în carcinomul gastric şi pulmonar (2,3).

Hipertricosis (langinosa acuista)

Hipertricoza constă din creşterea de păr fin de culoare închisă pe faţă, trunchi sau extremităţi, asociat cu lanugo. Poate fi asociat cu adenocarcinoame de plămân, intestin sau vezică urinară, cu *achantosis nigricans* sau ihtioză (20).

Keratoza seboreică eruptivă

Keratoza seboreică eruptivă (semnul Leser-Trélat) este asociată cu cancerele gastrointestinale în 43% din cazuri, dar se poate întâlni şi în cancere cutanate (acrocordoame asociate cu cancerele şi polipii colici), în asociere cu *achantosis nigricans* .

Ihtioza paraneoplazică (IP)

Aspectul clinic al IP este adesea foarte asemănător cu al ihtiozelor vulgare congenitale: piele uscată, cu eroziuni şi acoperită cu descuamaţii fine, localizate

particular la nivelul pliurilor mari de flexie (diagnostic diferenţial cu ihtioza vulgară, care survine până la vârsta de 20 de ani), asociind frecvent hiperkeratoză palmo-plantară. Trebuie diferenţiată şi de sindromul de ihtioză întâlnit în SIDA, pielea uscată din caşexia neoplazică, pelagră, lepră sau sarcoidoză (mai rare). De regulă, precede apariţia clinică a tumorii, iar formele localizate sunt rare.

Neoplaziile asociate frecvent sunt BH (70%), mai rar LMNH (3).

Acrokeratoza paraneoplazică Bazex (AB)

Survine la bărbaţi de rasă albă, trecuţi de 50 de ani. Caracterul obligatoriu paraneoplazic permite diagnosticul cancerului (în 90% din cazuri un CBP epidermoid) într-un stadiu precoce (precede descoperirea tumorii la 60% dintre pacienţi), iar evoluţia AB este constant paralelă cu cea a bolii neoplazice.

Tabloul clinic este dominat de leziuni eritematoscuamoase (psoriaziforme), indolore, nepruriginoase ce apar pe extremităţile membrelor bilateral, rădăcina nasului, a pavilionului urechilor, coate, unghii, genunchi (26); localizarea ungveală (onicoliza şi koilonikia) este frecventă (27). Histologia nu este specifică, dar permite eliminarea altor afecţiuni dermatologice (psoriazis, lupus eritematos, eczeme, onicomicoză).

Evoluţia spontană este cronică, cu progresia lentă a leziunilor.

Pyoderma gangrenosum

Este o complicaţie foarte rară a neoplaziilor şi se poate dezvolta şi în alte boli precum colita ulcerativă. Leziunile apar iniţial ca noduli roşii care se extind rapid, formând depresiuni necrotice, dureroase, ulcere infectate, cu margini rotunde, eritematoase. Apare asociat cu limfoamele maligne şi sindroamele mieloproliferative şi regresează odată cu răspunsul la tratament (20).

Sindroamele pemfigus-like

Sunt afecţiuni paraneoplazice frecvente, caracterizate prin eroziuni ale mucoaselor, erupţii cutanate polimorfe cu pustule localizate pe tegumentele trunchiului şi ale extremităţilor (frecvent la nivelul palmelor), atribuind aspectul de lichen plan sau eritem multiform. Histologic se remarcă o vacuolizare epidermoidă la interfaţa epiderm-derm, acantoză, keratoacantoză şi detaşarea celulară intradermică.

Pemfigusul paraneoplazic se asociază cu: BH, LMNH, timoame, sarcoame, leucemie limfatică cronică (LLC) şi, rar, tumori benigne (3).

Tabelul 3. Sindroame dermatologice (frecvent) paraneoplazice

Sindrom paraneoplazic	**Neoplazii (frecvente)**	**Comentarii**
Acanthosis nigricans	Cancere gastrice (60%) şi carcinoame intestinale	hiperkeratoză şi pete hiperpigmentare în axile/pliuri
Sindromul Bazex	Carcinoame scuamoase de sferă ORL	leziuni papulo-pruriginoase predominant pe palme/plante
Dermatomiozita	Carcinoame gastrointestinale şi alte carcinoame	papule Gottron, rash heliotrop şi miopatie proximală

Erythema gyratum repens	Carcinoame mamare, CBP	pete eritematoase sub forma unor„seminţe de lemn”
Amiloidoza cutanată	Mielom multiplu	purpura periorbitală, noduli albicioşi subcutanaţi
Hipertrichosis lanuginosa dobândită	CBP, cancere de colon	peri lungi, albi, crescuţi în urechi şi pe faţă
Melanoza generalizată	Limfoame, hepatoame, metastaze hepatice de melanom	pete pigmentare cenuşii
Semnul Leser-Trélat	Limfoame, cancere gastro-intestinale	debutul rapid al unui număr mare de veruci seboreice
Sindromul Torre	Cancere viscerale	excepţionale tumori multiple sebacee benigne/maligne
Sindromul Sweet	Hemopatii maligne (85%), mielom multiplu IgA secretant	papule roşii, dureroase pe faţă/ membre/gât, febră
Sindromul Trousseau	Cancer pancreatic, CBP	tromboflebită migratorie şi vasculită
Sindromul Weber-Christian	Adenocarcinom pancreatic	noduli subcutanaţi pe faţa de extensie a membrelor, cu ramolisment sau fistulizare
Sindromul unghiilor galbene	CBP	coloraţie galbenă a unghiilor, limfedem al membrelor inferioare, leziuni pulmonare
Pemfigus paraneoplazic	Limfoame	vezicule dureroase (mucoase)
Vasculite (leucocitoclastice)	Leucemie *hairy cell*, carcinoame	papule/noduli eritematoşi în ţesutul adipos

Sindroamele paraneoplazice cardiovasculare

Sunt reprezentate, în special, de tromboflebite paraneoplazice şi sindroame carcinoide (în general foarte rare, dar întotdeauna paraneoplazice).

Ansamblul acestor sindroame sunt prezentate în tabelul 4.:

Tabelul 4. Sindroame cardiovasculare (frecvent) paraneoplazice

Sindrom paraneoplazic	**Neoplazii (frecvente)**	**Comentarii**
Tromboflebite	CBP (26%)	multiple şi recidivante
Sindromul Trousseau	Cancer pancreatic (17%)	

Sindromul carcinoid	Tumori carcinoide digestive (95%)	atingere cardiacă (intestin subţire)
Sindromul Raynaud	Adenocarcinom bronhopulmonar	atingere cardiacă (stângă)
Endocardita marastică sau trombozantă nebacteriană	Cancer gastric, pancreatic	
Hipotensiunea ortostatică	Carcinoame intratoracice	rar
Hipertensiunea arterială	CBP Cancer renal Tumora Wilms	HTA şi hipokaliemie hiperproducţie de renină regresiune după cura neoplaziei

Sindromul carcinoid

Sindromul carcinoid asociat neoplaziilor (descris iniţial de Bjorck şi Thorson în 1952) este consecinţa hipersecreţiei de serotonină şi/sau a metaboliţilor săi.

Survine, în 95% din cazuri, în tumori carcinoide digestive (în special de intestin subţire, mai ales în prezenţa metastazelor hepatice), rareori în alte tumori carcinoide (plămân – în special CBP microcelular; stomac), carcinomul medular tiroidian şi anumite teratoame ovariene (1).

Tabloul clinic asociază fenomene diverse, dintre care *rash*-ul cutanat (bufeuri vasomotorii, paroxistice ale feţei şi gâtului) şi diareea sunt cele mai frecvente. Diareea este cronică şi de tip motor, imperioasă şi independentă de bufeuri. Atingerea cardiacă este tardivă, prin insuficienţă valvulară (tricuspidiană, inima stângă) (28), alte simptome mai rare fiind eritemul cronic, telangiectazia feţei, bronhospasmul, tulburările psihice, manifestările articulare (foarte rar).

Diagnosticul este confirmat de prezenţa nivelelor crescute de acid 5-OH-indol acetic (5-HIAA) urinar, metabolitul principal al serotoninei, precum şi a celor serice de serotonină (5-HT_3) şi cromogranină A (ChgA).

Prognosticul depinde de evoluţia tumorii primare şi de atingerea cardiacă (mortalitate 50% la 3 ani); în absenţa acesteia, evoluţia este lentă, cu supravieţuiri de 80% la 5 ani şi de 36% la 15 ani.

Tromboflebitele paraneoplazice (TP)

În anumite circumstanţe, reprezintă una dintre manifestările foarte sugestive pentru cancer, a cărui descoperire o preced în 50% din cazuri. Survin după vârsta de 50 de ani, fără cauze favorizante cunoscute; pot fi superficiale şi profunde, şi/sau cu caracter migrator (semnul Trousseau) (29).

Patogenia rămâne incertă, dar pentru a evoca un mecanism paraneoplazic într-o tromboflebită trebuie eliminată o influenţă tumorală directă (compresiune extrinsecă, invazie venoasă) şi alte circumstanţe (radioterapia, CID). Originea cea mai frecventă

este CBP (26%) sau cancerul pancreatic (17%), mai rar cel de colon, prostată, uter şi hemopatiile maligne (1).

Terapia face apel la anticoagulante (deşi eficacitatea acestora nu este constantă), în timp ce tratamentul neoplaziei determină prevenirea eventualelor recidive.

Sindroamele paraneoplazice osteoarticulare

Interesul pentru evidenţierea SP osteoarticulare (reumatologice) derivă din faptul că, survenind precoce, pot releva o tumoră ocultă. Cele mai importante sunt osteoartropatia hipertrofică pneumică Pierre-Marie Bamberger şi hipercalcemia paraneoplazică (tab. 5).

Tabelul 5. Sindroame osteoarticulare (frecvent) paraneoplazice

Sindrom paraneoplazic	**Neoplazii (frecvente)**	**Comentarii**
Osteoartropatia hipertrofică pneumică (Pierre-Marie Bamberger)	CBP non-microcelular	periostoza (Rx) este indispensabilă pentru diagnostic
Hipercalcemia	CBP, cancere de sferă ORL	DD: MTS osoase, adenom paratiroidian
Algodistrofia	CBP, cancere de sferă ORL	rezistenţă la tratamentele uzuale
Fasceita palmară	Cancer de ovar, pancreas, colon	inflamaţia mâinilor, retracţia flexorilor palmari
Sindromul Weber-Christian	Cancer de pancreas	artrită, noduli subcutanaţi, febră,
Artropatia amiloidă	Mielom multiplu	osteomalacie vitamino-rezistentă
Osteomalacia hipofosforemică	Cancer de prostată, tumori mezenchimatoase maligne	hipofosforemie

Osteoartropatia hipertrofică pneumică Pierre-Marie Bamberger

Osteoartropatia hipertrofică pneumică (OHP) este frecventă şi caracteristică, afectând sexul masculin (85%), după vârsta de 40 de ani (75%); caracterul paraneoplazic este unanim recunoscut. Se asociază în 80% din cazuri cu un CBP primitiv, cel mai frecvent epidermoid.

În forma sa clinică completă, OHP asociază:

- manifestări articulare polimorfe: artralgii simple (cu aspect inflamator), artrite subacute şi cronice (simulează o poliartrită reumatoidă);
- un sindrom morfologic disacromelic: hipocratism digital (uneori absent la debut, este constant după o perioadă de evoluţie), hipertrofie pseudoacromegaloidă a extremităţilor (3);
- tulburări vasomotorii, hiperplazie cutanată (frecvent)

- periostoză (evidenţierea radiologică, deşi nu este întotdeauna evidentă, considerată indispensabilă pentru diagnostic): aspect radiografic de manşon osos fin la nivelul corticalei, de care îl separă un lizereu clar.

După eradicarea neoplaziei, simptomele articulare dispar rapid, în timp ce hipocratismul digital persistă mai mult timp (30). Diagnosticul diferenţial se face cu hipocratismul digital simplu (fără artralgii şi periostoză) secundar unor afecţiuni benigne bronhopulmonare cronice, cardiopatiilor cianogene sau reumatismului inflamator cronic.

Sindroamele paraneoplazice hematologice

Manifestările hematologice survenite în cursul patologiei neoplazice, sunt, mai curând, efectul direct al tumorii şi al metastazelor, al infecţiei sau toxicităţii medicamentoase, decât a unui adevărat sindrom paraneoplazic.

SP hematologice se întâlnesc cel mai frecvent în limfoproliferările maligne ale limfocitelor B şi mult mai rar în unele tumori solide (2%).

Cele mai caracteristice SP hematologice „adevărate" sunt: anemia hemolitică autoimună (AHAI), hipereozinofilia, coagularea intravasculară diseminată (CID), poliglobulia paraneoplazică şi trombocitozele (tab. 6).

Anemia

Anemia, în majoritatea cazurilor, este asociată cu cancerele avansate! Cea mai frecventă formă la pacienţii cu cancer este *anemia normocitară, normocromă din bolile cronice* (secundară invaziei medulare, chimio- şi/sau radioterapiei), caracterizată prin nivele scăzute de fier, feritină normală sau crescută şi nivele serice reduse de eritropoietină (1). Anemia paraneoplazică (inflamatorie) este determinată de producţia de citokine care cresc producţia de hepcidină hepatică, al cărui efect este de a scădea absorbţia duodenală a fierului şi de a degrada proteina transportoare a fierului (3).

Mecanismul *anemiei hemolitice autoimune* (AHAI) rămâne necunoscut; se pare că imunoglobulinele monoclonale, produse de limfocitele B pe suprafaţa lor, nu sunt responsabile de hemoliză. Aceasta, în principal cu sediu splenic, determină o anemie periferică cronică cu reticulocitoză şi splenomegalie, cu test Coombs direct pozitiv. AHAI este rareori asociată tumorilor solide renale şi sarcoamelor Kaposi (31).

Tratamentul principal al AHAI este cura neoplaziei, putând reapărea odată cu recidiva tumorală. Corticoterapia pare să fie mai puţin eficace în AHAI asociată carcinoamelor, faţă de cea idiopatică asociată limfoamelor. Testul Coombs poate vira la negativitate odată cu controlul tumorii.

Tabelul 6. Sindroame hematologice (frecvent) paraneoplazice

Sindrom paraneoplazic	**Neoplazii (frecvente)**
A. Anomalii de linie roşie	
Anemii hemolitice autoimune (AHAI)	Limfoproliferări B
Eritroblastopenie	Timom 50%
Anemie hemolitică microangiopatică	Adenocarcinoame (gastric 55%)
Poliglobulie	Hemangioblastom cerebelos, hemangiocarcinom, carcinom primitiv renal
B. Anomalii de linie albă	
Hiperleucocitoza	Cancere de stomac, CBP, pancreas, sân, melanom; BH, LMNH
Neutropenie	CBP
Hipereozinofilie	Adenocarcinoame, hemopatii maligne
C. Anomalii de hemostază	
Trombocitemie	Carcinoame, leucemii, limfoame
Trombocitopenie	LMNH, CBP, cancer de sân, rect, testicul
Anomalii de coagulare	CBP (26%), pancreas (17%)
Coagulare intravasculară diseminată (CID)	Leucemia acută promielocitară, cancer de prostată, pancreas, CBP
Anticoagulante circulante	Hemopatii, uneori tumori solide

Eritrocitoza (poliglobulia)

Eritrocitoza este caracterizată de creşterea masei eritrocitare secundară celei a nivelului eritropoietinei serice. În cadrul patologiei neoplazice, mai mulţi factori concură la hipersecreţia de eritropoietină, printre care: hipoxia locală, secreţia unui factor stimulator (*hypoxia-inducible factor*, HIF) sau chiar a eritropoietinei de către tumoră, modificarea tumorală a metabolismului eritropoietinei. Uneori se identifică prezenţa de nivele crescute de eritropoietină fără poliglobulie.

Tabloul clinicobiologic este reprezentat de creşterea masei eritrocitare, în absenţa splenomegaliei, trombocitozei sau reacţiei leucocitare (spre deosebire de *policitemia vera*) (32).

Cea mai frecventă tumoră solidă, care duce la eritrocitoză, este carcinomul renal (33), asociat frecvent cu nivele crescute de eritropoietină, mai rar cu hemangioblastomul cerebelos, hepatocarcinomul (prin producţia eritropoietină), tumora Wilms, sarcom uterin, tumori adrenale, feocromocitom, tumori ovariene virilizante şi CBP.

Eritrocitoza paraneoplazică necesită rareori alt tratament specific, decât controlul neoplasmului asociat (duce la regresiunea policitemiei în peste 95% din cazuri), şi ocazional flebotomia, atunci când este necesar (1).

Granulocitoza

Granulocitoza (creşterea valorilor globulelor albe >15*10^9/L, fără infecţie sau leucemie) este frecventă în neoplazii (BH, LMNH şi diverse tumori solide, inclusiv

cancerul gastric, pulmonar, pancreatic, tumorile cerebrale şi melanomul malign). Granulocitoza paraneoplazică constă din neutrofile mature, în contrast cu leucemia mieloidă cronică în care se observă forme imature cu bazofile, eozinofile şi creşterea nivelelor de fosfatază alcalină. Mecanismul frecvent al granulocitozei paraneoplazice este producţia tumorală de factori de creştere (3).

Granulocitopenia

Granulocitopenia este tipic secundară chimioterapiei, radioterapiei sau infiltrării tumorale a măduvei osoase. Rareori, tumorile pot fi un factor supresor al granulopoiezei, interferând acţiunea factorilor de creştere; uneori apar anticorpi antigranulocitari la pacienţii cu BH. Terapia de elecţie a granulocitopeniei severe este stimularea directă a măduvei hematogene cu factori stimulatori ai creşterii coloniilor granulocitare (G-CSF) şi granulocitar-macrofagice (GM-CSF).

Eozinofilia şi bazofilia

Hipereozinofilia paraneoplazică se poate observa în unele adenocarcinoame în stadiul metastatic (mai ales pulmonare, intestinale, pancreatice, de corp uterin) şi în hemopatii maligne (unele leucemii, BH, LMNH şi *mycosis fungoides*) (34).

Incidenţa reală a eozinofiliei nu este cunoscută. Aceasta nu relevă practic neoplazia (survenind când volumul tumoral este crescut), reprezentând un factor de prognostic nefavorabil. Celulele tumorale pot sintetiza unele peptide specifice (GM-CSF, IL-3 sau IL-5), care acţionează ca „eozinopoietine". Nivelele foarte crescute de eozinofile sunt asociate cu simptome, similare cu cele din sindromul Löffler (infiltrate pulmonare cu tuse şi febră) (35).

Tratarea neoplaziei de bază poate normaliza valorile eozinofilelor; pe de altă parte, eozinofilia poate apărea sau se poate accentua după radioterapie (ca urmare a fenomenului de liză tumorală).

Bazofilia este asociată cu leucemia mieloidă cronică (LMC) şi o varietate de boli mieloproliferative; nu determină simptome.

Trombocitoza

Trombocitoza poate surveni în evoluţia limfoamelor maligne (mai ales Hodgkin), a CBP, cancerelor gastrice, de colon, ovar, sân, retinoblastoame şi uneori poate preceda diagnosticarea tumorii primare (ex., cancerul esofagian); prezenţa sa se asociază cu un prognostic negativ (3).

Orice trombocitoză inexplicabilă trebuie să conducă la căutarea unui cancer!

Trombocitozele paraneoplazice sunt moderate; apariţia lor ţine de un factor de creştere megacariocitar, secretat de către tumoră (trombopoietina sau IL-6), asociat sau nu proliferării altor elemente din măduva osoasă.

Tromboza şi/sau hemoragia sunt rareori asociate cu sindromul paraneoplazic, iar tratamentul nu este în general indicat.

Trombocitopenia

Trombocitopenia la pacienţii cu cancer este tipic secundară terapiei oncologice, infiltrării măduvei osoase sau sindromului de coagulare diseminată (CID). Un

sindrom similar cu purpura trombocitopenică idiopatică (PTI) este frecvent observat în neoplaziile limfoide (LLC, BH, LMNH) şi mult mai rar în tumori solide precum cancerele mamare, gastrointestinale şi CBP. Trebuie excluse alte cauze de trombocitopenie (tratamentul cu heparine, diuretice tiazidice).

Tipic pentru PTI, pacienţii prezintă megacariocite crescute în măduva osoasă şi nu răspund la transfuzia de concentrat plachetar. Clinic, prezintă sângerări, peteşii, echimoze şi purpură, care răspund bine la tratamentul cu doze crescute de prednison şi/sau splenectomie (1).

Coagulopatiile

Coagularea intravasculară diseminată (CID) poate apare în cursul tuturor afecţiunilor maligne, dar este mai frecvent întâlnită în leucemia acută (în special cea promielocitară, LAM3), cancerul de prostată, pancreas sau CBP, alte cauze neoplazice de CID fiind mai rare. Trebuie căutaţi alţi factori asociaţi (infecţii, accidente transfuzionale); CID este în mod particular asociată intervenţiilor chirurgicale asupra prostatei, indiferent de indicaţia acestora.

Tabloul clinico-biologic este variabil: a) manifestări hemoragice acute (în cursul leucemiei acute, chirurgiei prostatei) sau b) forme cronice, simptomatice (trombocitopenie) sau relevate de testele biologice (activarea coagulării).

Terapia se bazează pe tratamentele de substituţie (plasmă proaspătă, concentrate leuco-plachetare) şi heparinoterapie (1000 UI/h) cu controlul timpilor de coagulare la fiecare 8 ore.

<u>*Sindroamele paraneoplazice digestive*</u>

Sunt cele mai frecvente SP întâlnite în practica curentă (Tabelul 7).

Tulburările de gust, anorexia şi caşexia

Anomaliile de gust, anorexia, scăderea ponderală, caşexia sunt frecvent prezente la pacienţii cu cancer. Caracterul paraneoplazic al acestor simptome/sindroame este evident, deoarece apar înaintea descoperirii neoplaziei şi dispar odată cu exereza tumorii, însă acestea pot rezulta şi ca urmare a acţiunii tumorale directe.

Tulburările de gust sunt în general reprezentate de aversiunea faţă de carne sau alte alimente proteice.

Anumite date experimentale sugerează faptul că malnutriţia singură (a cărei consecinţă fiziologică constă în reducerea metabolismului bazal şi a consumului caloric) nu poate explica *caşexia* (în realitate un complex de manifestări clinico-biologice denumit ***sindromul anorexie-caşexie***) la pacienţii oncologici, reglarea senzaţiei de foame/saţietate, gustului şi metabolismelor prin substanţe biologic active eliberate de tumoră şi intestin implicând mecanisme complexe, ce sunt perturbate la aceşti pacienţi (36).

Tratamentul cel mai eficace rămâne cel etiologic, reprezentat de cura neoplaziei primare.

Sindroamele de malabsorbţie

Survin frecvent în cancer, dar sunt rar paraneoplazice, având în general cauze:

a) *iatrogene*: chirurgie digestivă, radio-/chimioterapie, sau b) *tumorale (directe)*: insuficienţă biliară (cancer hepatic, biliar, compresiuni tumorale ale căilor biliare), hiposecreţie gastrică (cancer gastric, de pancreas exocrin), infiltraţie intestinală (limfoame) sau obstacol limfatic (cancer de pancreas, adenopatii tumorale abdominale, carcinomatoză peritoneală).

Adevăratele SP de malabsorbţie pot surveni în cancerele renale pielo-caliceale, CBP, cancere prostatice, pancreatice şi limfoame.

Etiologiile paraneoplazice cele mai bine individualizate sunt reprezentate în:

- *amiloidoza pancreatică*
- *sindromul carcinoid* (vezi subcapitolul „D. Sindroamele paraneoplazice cardio-vasculare")
- *sindromul Zollinger-Ellison*: diminuarea pH-ului intestinal în prezenţa unui ulcer duodenal (datorat secreţiei autonome de gastrină) dar şi a unui cancer pancreatic (gastrinom), intestinal sau a metastazelor hepatice; tratamentul presupune exereza chirurgicală a gastrinomului (când este posibil), medicaţie antisecretorie şi chimioterapie pentru neoplazia subjacentă (1).

Anomalia histologică cea mai frecventă este o atrofie vilozitară parţială (mai rar totală), uneori asociată cu leziuni ale submucoasei. Gravitatea malabsorbţiei nu este corelată cu severitatea atingerii histologice. Mecanismele fiziopatologice nu sunt cunoscute.

Tratamentul cuprinde, pe lângă cura neoplaziei şi administrarea de vitamine, oligoelemente şi substanţe nutritive.

Tabelul 7. Sindroame digestive (frecvent) paraneoplazice

Sindrom paraneoplazic	**Neoplazii (frecvente)**	**Comentarii**
Sindrom Zollinger-Ellison	Gastrinom pancreatic	ulcere multiple, sediu atipic, evoluţie severă şi recidivantă; frecvent malign
Sindromul carcinoid	Tumoră carcinoidă digestivă (intestin subţire)	Metastaze hepatice, diaree cronică >95% motorie, atingere cardiacă (determină prognosticul), 5-HIAA urinar, 5-HT_3 şi ChgA serice crescute

Sindroamele paraneoplazice renale

Afectarea renală paraneoplazică este rară la pacienţii cu cancer. Mai frecvent, se datorează acţiunii tumorale directe (obstrucţie de căi urinare, invazie renală), dezechilibrelor electrolitice (calciu, potasiu), metabolice (acid uric) şi volemice legate de tumoră sau de tratamentele oncologice.

Afecţiuni glomerulare

SP sunt reprezentate în special de leziuni glomerulare, manifestate cel mai frecvent printr-un sindrom nefrotic (proteinurie >3g/24h) care precede de obicei descoperirea

neoplaziei (trebuie obligatoriu suspectată şi căutată în prezenţa unui sindrom nefrotic ce survine la vârste de 50-60 ani, mai avansate decât cele de apariţie a sindroamelor nefrotice idiopatice) (37).

Diagnosticul SP nefrologice este unul de excludere; nu poate fi afirmat decât după eliminarea altor cauze, cum ar fi sindromul nefrotic non-neoplazic, metastazele, tulburările venoase renale.

Nefropatiile membranoase sunt evident asociate cu neoplaziile pulmonare (mai ales microcelulare), de colon, stomac, uroteliale, mamare, ovariene şi uterine, dar şi BH sau LMNH (38). Deşi majoritatea cazurilor sunt totuşi idiopatice, mai ales vârstnicii cu cancer asociază nefropatii glomerulare cu frecvenţă de circa 22%.

Leziunile glomerulare din tumorile solide (80-90%) se prezintă clinic ca o *glomerulonefrită extramembranoasă* caracterizată prin îngroşarea membranei bazale şi evidenţierea (prin imunofluorescenţă directă, IFD) a depozitelor granulomatoase extramembranoase de IgG şi complement (C3'). În alte cazuri, leziunile glomerulare pot fi de *scleroză focală* sau de *glomerulonefrită membrano-proliferativă*, aspecte histologice mai rar întâlnite fiind *nefroza lipidică* şi *glomerulonefrita membrano-proliferativă*.

Sindromul nefrotic se poate rezolva după tratamentul cu succes a malignităţii de bază; proteinuria tinde să reapară când boala recidivează şi se remite odată cu reluarea tratamentului. Tratamentul curativ a BH este urmat de asemenea de remisiunea bolii renale (poate exista un paralelism între activitatea limfomului şi gradul de proteinurie), iar rezecţia chirurgicală a tumorilor solide poate duce la rezoluţia hematuriei. Monitorizarea atentă pentru dezvoltarea trombozei (mai ales a celei de venă renală) este necesară, mai ales în pierderile proteice severe.

Alte manifestări paraneoplazice nefrologice sunt ***amiloidoza renală*** (mielom multiplu), ***nefropatiile cu pierdere de potasiu şi calciu*** (leucemiile monocitare şi mielo-monocitare), ***obstrucţiile intrarenale prin mucoproteine*** (în cancerele pancreatice), sau ***diabetul insipid nefrogen*** (leiomiosarcom) (2,39).

Manifestări paraneoplazice generale

SP sistemice, asociate cancerului sunt reprezentate de: scădere ponderală şi caşexie, febră, amiloidoză, prurit, transpiraţii (Tabelul 8).

Sindromul anorexie-caşexie (SAC)

Frecvenţa SAC este inegală; sindromul sistemic paraneoplazic nu trebuie confundat cu cel determinat de acţiunea directă a tumorii sau de toxicitatea tratamentelor (vezi subcapitolul „G. Sindroamele paraneoplazice digestive"). Acest sindrom pare datorat modificărilor metabolice/răspunsului inflamator al tumorii, determinate de efectul direct al citokinelor (IL-1 şi TNFα [caşexina]), altor mediatori ai procesului inflamator sau proteinelor de fază acută; este accentuat de procedurile chirurgicale sau de radioterapie.

SAC este dificil de tratat – şi chiar de ameliorat – deoarece nu survine (doar) ca rezultat al privării nutritive, ci şi al:

- creşterii consumului energetic, sintezei de proteine de fază acută (datorită consumului proteinelor musculare), proteolizei, lipolizei (secreţia de către tumoră a factorilor inductor al lipolizei – PIF, de mobilizare lipidică – FML, etc.) şi *turn-over*-ului glucozei (glicogenoliză şi creşterea corpilor cetonici)
- disfuncţiei autonome (gastropareză, sindrom pseudo-obstructiv, diaree sau constipaţie).

Neoplaziile care asociază frecvent SAC, în stadii avansate, includ cancerul pancreatic (80%), cel esofagian sau cele ale sferei ORL (1,3).

Febra

Febra este un simptom frecvent la pacienţii cu cancer, însă cauza este adesea infecţioasă sau medicamentoasă.

Febra paraneoplazică este definită ca o creştere a temperaturii corporale (~38-39ºC) fără o cauză aparentă, în cursul unei neoplazii evolutive; apare uneori cu orar „fix" (în special după-amiaza).

Fiziopatologia presupune posibilitatea intervenţiei unor substanţe pirogene (IL-1,TNF, IL-6) eliberate de celulele tumorale, leucocite şi alte celule (în special celulele Küpffer în hepatoame sau metastaze hepatice). Cancerele cel mai frecvent responsabile pentru inducerea febrei sunt: BH (existenţa febrei constituie un semn de evolutivitate, componentă a sindromului „B"), leucemiile acute, sarcoamele osoase, tumorile renale, în unele cazuri şi cancerele viscerale (gastrice şi hepatice primitive sau secundare); în mod particular, febra cu aceste caracteristici poate apărea în mixoamele atriale.

Tratamentul este etiologic, febra paraneoplazică fiind rebelă la tratamentele antitermice şi antiinfecţioase; dispare rapid după tratarea neoplaziei, reapărând în cazul recidivelor (remisiunile cele mai spectaculoase sunt observate după tratamentul BH şi al tumorilor renale) (3).

Tabelul 8. Manifestări generale paraneoplazice

Sindrom paraneoplazic	**Neoplazii (frecvente)**
Febră	BH, LMNH, leucemii acute Sarcoame osteogenice, carcinom renal
Amiloidoză	BH, LMNH, mielom multiplu, boala Waldeström Carcinom renal, de col uterin, de căi biliare
Sindromul POEMS	Mielom multiplu Plasmocitom solitar (50%)
Prurit	BH, LMNH, leucemii Tumori cerebrale, abdominale

BH-boala Hodgkin, LMNH- limfoame maligne non-hodgkimiene

Amiloidoza

Amiloidoza reprezintă acumularea în ţesuturi a amiloidului (proteine de compoziţie variabilă în funcţie de etiologie).

Amiloidoza recunoaşte numeroase cauze non-neoplazice (TBC, sifilis, infecţii cronice, colagenoze), în doar 15% din cazuri putând surveni în cursul evoluţiei unor neoplazii.

Tabloul clinic este marcat de atingerea polivisceralǎ: purpură cutanată, noduli subcutanaţi, macroglosie, alopecie, neuropatie periferică şi diverse tulburări neuro-vegetative.

Diagnosticul este bazat pe punerea în evidenţă a depozitelor de amiloid (coloraţie în roşu de Congo) pe biopsiile de mucoasă rectală şi/sau mucoasă gingivală.

Apariţia unei amiloidoze în cursul unei neoplazii influenţează prognosticul acesteia. Tratamentul ameliorează în mod inconstant tabloul clinic, încetinind (probabil) evoluţia leziunilor (3).

Sindromul POEMS (sindromul Crow-Fukase)

Sindromul POEMS defineşte asocierea dintre *neuropatie* (poliradiculonevrită cronică predominantă la nivelul membrelor inferioare cu progresie simetrică şi ascendentă, care domină tabloul clinic), *organomegalie* (afectează ficatul, splina şi ganglionii limfatici), *modificări cutanate* (hiperpigmentare, infiltrare difuză tegumentară, hipocratism digital şi angioame cutanate); alte manifestări posibile sunt: febra, transpiraţiile, sindromul Raynaud şi ischemia arterială. Tabloul hematologic asociază frecvent AHAI, hiperleucocitoză şi trombocitoză (uneori poliglobulie). Imunoglobulina monoclonală este întotdeauna prezentă.

Acest sindrom este asociat unei proliferări plasmocitare monoclonale cu leziuni osoase frecvent osteocondensante (plasmocitom solitar sau mielom multiplu).

Tratamentul este în principal etiologic (radioterapia în plasmocitomul solitar, chimioterapia în mielomul multiplu), asociind corticoizi în caz de neuropatie (40).

Concluzii practice

Sindroamele paraneoplazice sunt numeroase şi variate, prezentarea de mai sus nefiind nici pe departe exhaustivă. Cel mai frecvent, apariţia unui SP este independentă de stadiul evolutiv al bolii. Din punct de vedere practic, este de multe ori dificilă afirmarea caracterului paraneoplazic al unui anumit sindrom, dar unele dintre acestea sunt întotdeauna sau foarte frecvent paraneoplazice (Tabelul 9).

O modalitate practică de stabilire a diagnosticului de SP este următoarea:

- se reiau criteriile de definiţie ale SP:
- prezenţa unui cancer;
- simptome fără legătură cu acţiunea directă (invazie, obstrucţie, anomalii vasculare) a tumorii sau a metastazelor;

Tabelul 9. Sindroamele paraneoplazice cele mai frecvente în tumorile solide

Sindrom paraneoplazic	**Neoplazii (frecvente)**
Acrokeratoza Bazex	Carcinoame epidermoide pulmonare (90%)
Erithema gyratum repens (Gammel)	Cancere gastrice (41%)
Eritemul necrotic migrator	Cancere de vezică urinară, limfoame
Sindromul Eaton-Lambert	CBP cu celule mici
Neuropatia senzitivă subacută (Denny-Brown)	CBP cu celule mici
Encefalomielita subacută	CBP cu celule mici
Degenerescenţa cerebeloasă subacută	CBP cu celule mici
Osteoartropatia hipertrofică pneumică	CBP epidermoid (80%)
Sindromul carcinoid	Carcinoid digestiv (>95% intestin subţire)
Sindromul Zollinger-Ellison	Gastrinom pancreatic
Sindromul POEMS (Crow-Fukase)	Proliferare plasmocitară malignă

Este singurul criteriu indispensabil pentru diagnosticul SP!

- absenţa unei alte cauze non-neoplazice;
- paralelism evolutiv.

• se atribuie fiecăruia câte un punct, stabilindu-se, astfel un scor diagnostic:

- dacă sunt prezente toate cele patru criterii de mai sus (scor maxim), diagnosticul de SP este **cert**;
- dacă sunt prezente trei criterii (scor 3), diagnosticul este **probabil** (în absenţa criteriului de acţiune directă a tumorii);

Un sindrom asociat unui cancer poate fi considerat ca fiind paraneoplazic chiar şi în absenţa paralelismului evolutiv sindrom-tumoră (ex. sindroamele neurologice, amiloidoza), dacă se exclud ca şi etiologie efectul direct al tumorii sau alte cauze non-maligne concomitente.

- dacă sunt prezente unul sau două criterii (scor 1-2) ipoteza unui SP va fi considerată ca **posibilă**;
- dacă toate criteriile sunt absente (scor 0) etiologia paraneoplazică este **improbabilă** (6).

Rezumat

- Sindroamele paraneoplazice sunt numeroase şi variate; frecvent, apariţia unui asemenea sindrom este independentă de stadiul evolutiv al bolii; din punct de vedere practic, este de multe ori dificil a se afirma caracterul paraneoplazic al unui sindrom.
- Sindroamele paraneoplazice sunt dificil de diagnosticat dar prezintă un interes practic major deoarece permit: depistarea unui cancer într-un stadiu precoce, deci curabil; urmărirea evoluţiei bolii sub tratament; detectarea eventualelor recidive.
- În cazul tumorilor maligne incurabile, tratamentul simptomatic al acestor sindroame paraneoplazice reprezintă cea mai bună alternativă.

Bibliografie

1. Miron L. *Terapie Oncologica. Optiuni bazate pe dovezi.* Iasi: Editura Institutului European; 2008.
2. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010 Sep;85(9):838–54.
3. DeVita VTJ, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Principles & Practice of Oncology 10th Edition.* Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
4. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol.* 2014 Aug 10;5(3):197–223.
5. Sweeney L, Howe T. *Paraneoplastic syndromes*. Medicine (Baltimore). 2016;44(1):69–72.
6. Lotholary A, Cossee M, Gamelin E, Larra F. Les syndromes paraneoplasiques (1ére et 2éme partie). *Bull Cancer*. 1993;80:177–91, 280–93.
7. Radulescu D, Pripon S, Bunea D, Ciuleanu TE, Radulescu LI. Endocrine paraneoplastic syndromes in small cell lung carcinoma. Two case reports. *J BUON*. 2007;12(3):411–4.
8. Peri A, Giuliani C. Management of euvolemic hyponatremia attributed to SIADH in the hospital setting. *Minerva Endocrinol.* 2014 Mar;39(1):33–41.
9. Yoo M, Bediako EO, Akca O. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion caused by squamous cell carcinoma of the nasopharynx: case report. *Clin Exp Otorhinolaryngol. Korean Society of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*; 2008 Jun;1(2):110–2.
10. Nagy-Mignotte H, Shestaeva O, Vignoud L, Guillem P, Ruckly S, Chabre O, et al. Prognostic Impact of Paraneoplastic Cushing's Syndrome in Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(4):497–505.
11. Ferone D, Albertelli M. Ectopic Cushing and Other Paraneoplastic Syndromes in Thoracic Neuroendocrine Tumors. *Thorac Surg Clin.* 2014;24(3):277–83.
12. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88(12):5593–602.
13. Pitoia F, Bueno F, Schmidt A, Lucas S, Cross G. Rapid response of hypercortisolism to vandetanib treatment in a patient with advanced medullary thyroid cancer and ectopic Cushing syndrome. *Arch Endocrinol Metab*. 2015 Aug;59(4):343–6.
14. Bilezikian JP, Kremer R, Goltzman D. Chapter 38 – Hypercalcemia Due to PTHrP. In: *The Parathyroids*. 2015. p. 557–76.
15. Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. Dove Press; 2015;11:1779–88.
16. Patel AA, Patel KM, Jain A. Paraneoplastic Syndromes. *GCSMC J Med Sci*. 2013;1(2):9–11.
17. Farolfi A, Ferrario C, Aquilina M, Cecconetto L, Tartaglia A, Ibrahim T, et al. Paraneoplastic hypocalcemia-induced heart failure in advanced breast cancer:

A case report and literature review. *Oncol Lett.* Spandidos Publications; 2015 Aug;10(2):773–7.

18. Woznowski M, Quack I, Stegbauer J, Büchner N, Rump LC, Schieren G. Oncogenic osteomalacia, a rare paraneoplastic syndrome due to phosphate wasting--a case report and review of the literature. *Clin Nephrol.* 2008 Nov;70(5):431–8.
19. Mohammed Ilyas MI, Turner GDH, Cranston D. Human chorionic gonadotropin-secreting clear cell renal cell carcinoma with paraneoplastic gynaecomastia. *Scand J Urol Nephrol.* 2008;42(6):555–7.
20. Tobias J, Hochhauser D, editors. Paraneoplastic syndromes. In: *Cancer and its management.* 7th ed. Wiley Blackwell; 2015. p. 148–57.
21. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Neurol*. 2012;25:795–801.
22. Posner JB. Chapter 27 – Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. In: *Neurology and General Medicine*. 2008. p. 503–22.
23. Prommer E. Neuromuscular paraneoplastic syndromes: the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Palliat Med.* 2010 Sep;13(9):1159–62.
24. Lindquist S, Stangel M. Update on treatment options for Lambert-Eaton myasthenic syndrome: focus on use of amifampridine. *Neuropsychiatr Dis Treat.* Dove Press; 2011;7:341–9.
25. Talsania N, Harwood CA, Piras D, Cerio R. Paraneoplastic Acanthosis Nigricans: The importance of exhaustive and repeated malignancy screening. *Dermatol Online J.* 2010;16(8):8.
26. Khachemoune A, Yalamanchili R, Rodriguez C. Bazex syndrome (paraneoplastic acrokeratosis). *Cutis.* 2004 Nov;74(5):289–92.
27. Zhao J, Zhang X, Chen Z, Wu J-H. Case Report: Bazex Syndrome Associated With Pulmonary Adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jan;95(2):e2415.
28. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME. Carcinoid heart disease. *Circulation.* 2007 Dec 11;116(24):2860–5.
29. Batsis JA, Morgenthaler TI. Trousseau syndrome and the unknown cancer: use of positron emission tomographic imaging in a patient with a paraneoplastic syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2005 Apr;80(4):537–40.
30. Poantă L, Parasca I, Fazakas E, Porojan M, Pais R, Boian L. Paraneoplastic hypertrophic osteoarthropathy: evaluation at 25 years after pneumectomy. Pol *Arch Med Wewnętrznej.* 2009 Sep;119(9):603–6.
31. Puthenparambil J, Lechner K, Kornek G. Autoimmune hemolytic anemia as a paraneoplastic phenomenon in solid tumors: A critical analysis of 52 cases reported in the literature. *Wien Klin Wochenschr*. 2010 Apr;122(7–8):229–36.
32. Kaito K, Otsubo H, Usui N, Kobayashi M. Secondary polycythemia as a paraneoplastic syndrome of testicular seminoma. *Ann Hematol.* 2004 Jan;83(1):55–7.
33. Ding G, Feng C, Song N, Fang Z, Xia G, Jiang H, et al. Paraneoplastic symptoms: cachexia, polycythemia, and hypercalcemia are, respectively, related to vascular

endothelial growth factor (VEGF) expression in renal clear cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2013 Nov;31(8):1820–5.

34. Todenhöfer T, Wirths S, von Weyhern CH, Heckl S, Horger M, Hennenlotter J, et al. Severe paraneoplastic hypereosinophilia in metastatic renal cell carcinoma. *BMC Urol.* 2012;12:7.
35. Verstraeten AS, De Weerdt A, van Den Eynden G, Van Marck E, Snoeckx A, Jorens PG. Excessive eosinophilia as paraneoplastic syndrome in a patient with non-small-cell lung carcinoma: a case report and review of the literature. *Acta Clin Belg.* 2011;66(4):293–7.
36. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, Bellantone R, Rossi Fanelli F. Prevention and treatment of cancer cachexia: new insights into an old problem. *Eur J Cancer.* 2006 Jan;42(1):31–41.
37. de Oliveira Filgueira PH, Vasconcelos LF, da Silva GB, Daher EDF. Paraneoplastic syndromes and the kidney. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010 Mar;21(2):222–31.
38. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz J-P. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009 Apr;70(1):39–58.
39. Twycross R, Wilcock A, editors. *Symptom Management in Advanced Cancer.* 3rd ed. Advanced Nursing. Oxford: Radcliffe Medical Press, Oxford; 2002. 432 p.
40. Stephens F, Aigner K, editors. *Basics of oncology*. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 2009.

CAPITOLUL

VIII

PRINCIPIILE CHIRURGIEI ONCOLOGICE

Nicolae Ghidirim, Dumitru Sofroni, Miron Lucian, Valentin Martalog

Istoric, chirurgia este cel mai vechi tratament şi, până relativ recent, singurul cu şanse de vindecare a pacienţilor cu cancer.

Prima excizie a unei tumori este menţionată în papirusul Edwin Smith (circa 1600 Î.Ch., dar se crede a fi bazată pe o menţiune din anul 3000 Î.Ch.). Înainte de introducerea asepsiei şi anesteziei, chirurgia a fost rezervată pentru tratamentul abceselor şi traumatismelor. Cele câteva intervenţii practicate în tumori erau în general amputaţii. Modalităţi mai moderne de abord chirurgical au fost descrise începând cu secolul XIX: de exemplu, în 1809 a fost excizată cu succes o tumoră ovariană de foarte mari dimensiuni, iar în 1890 William Halsted a dezvoltat mastectomia radicală, care a devenit prima procedură chirurgicală utilizată frecvent în cancer (1).

În ultimele decade ale secolului XX, progresele tehnice şi aprofundarea biologiei tumorale au schimbat rapid terapia chirurgicală a cancerului. Rolul chirurgiei continuă să evolueze pe măsură ce managementul cancerului este influenţat de creşterea explozivă a cunoştinţelor în domeniul geneticii, biologei moleculare şi imunologiei tumorale.

Chirurgul oncolog trebuie să cunoască biologia complexă şi istoria naturală a neoplaziilor, să fie antrenat în procedurile tehnice oncologice necesare pentru diagnosticul şi rezecţia tumorilor primare şi, când este indicat, în rezecţia cancerului recidivat şi a tumorilor metastatice. Acesta trebuie să fie familiarizat şi cu posibilităţile tratamentelor neoadjuvante utilizate în numeroase cancere pentru a reduce extensia rezecţiei necesare şi a obţine controlul loco-regional al tumorii. Astăzi, chirurgul nu mai lucrează singur, ci este membrul unei echipe pluridisciplinare cu care interacţionează activ în stabilirea diagnosticului, practicarea tratamentul local al tumorilor solide şi în cercetarea clinică. Mai multe raţiuni justifică existenţa unei supra-specializări de chirurgie oncologică:

- creşterea complexităţii tratamentului multidisciplinar al cancerului
- apariţia unor investigaţii clinice şi biologice ale cancerului bazate pe tiparea genetică tumorală
- creşterea rapidă a eficacităţii unor tratamente anticanceroase nechirurgicale, concomitent cu apariţia terapiilor noi care combină chirurgica cu administrarea chimioterapiei, imunoterapiei sau terapiei biologice
- expectanţa pacienţilor ca un chirurg să deţină ultimele informaţii în opţiunile tratamentului chirurgical (2)

Chirurgul continuă să joace un rol central în prevenţia, diagnosticul, terapia, paliaţia şi reabilitarea pacienţilor cu cancer. Tratamentul chirurgical continuă să ofere

singura speranţă de vindecare la majoritatea pacienţilor cu tumori solide maligne. De asemenea, intervenţia chirurgicală poate oferi o paliaţie optimă la pacienţii cu boală malignă avansată. Se apreciază că mai mult de 90% dintre pacienţii cu cancer au urmat sau vor urma o procedură chirurgicală pentru diagnostic, tratament sau managementul complicaţiilor bolii. În lumina acestor date, chirurgia prezintă patru roluri în managementul pacienţilor cu cancer:

profilactic: tratarea unor leziuni cu înalt potenţial de transformare malignă;
diagnostic: stabilirea diagnosticului de certitudine a bolii şi tipului histologic;
de stadializare: determinarea extensiei reale a bolii;
terapeutic:

- cu intenţie de radicalitate oncologică (curativă), în boala localizată sau cu extensie loco-regională, recidive tumorale sau oligometastaze;
- în scop citoreductiv, în formele avansate;
- în scop paliativ, pentru combaterea unor simptome grave ce pericliteză viaţa pacienţilor, vizând ameliorarea calităţii vieţii;
- cu intenţie de control (*second look*) sau de screening terapeutic;
- în scop de reconstrucţie a defectelor anatomice după terapia curativă.

Tratamentul chirurgical prezintă o singură contraindicaţie absolută: neoplasmele în puseu evolutiv, în care trebuie aplicate metode terapeutice capabile să diminueze faza acută a bolii maligne, intervenţia chirurgicală urmând să fie realizată ulterior (3).

Rolul profilactic al chirurgiei

Chirurgia prezintă un rol bine definit în prevenirea cancerului la anumiţi pacienţi selectaţi (Tabelul 1). Astfel, într-un număr de condiţii dobândite sau moştenite, chirurgia poate preveni cancerul iar chirurgul trebuie să fie educat în spiritul recunoaşterii leziunilor cu risc crescut de evolutivitate către malignitate. Deşi un număr relativ mic din tumorile solide au o componentă genetică certă şi relevantă, ultimul deceniu a schimbat semnificativ abordarea clinică, iar indicaţiile actuale ale chirurgiei profilactice, care se bazează pe testarea genetică, ancheta familială şi dorinţa pacientului. Chirurgia profilactică se discută de la caz la caz, cântărind riscurile şi beneficiile pentru fiecare pacient în parte. Pentru a lua în considerare excizia profilactică a unui organ, sunt o serie de condiţii care trebuie împlinite (4):

- mutaţia genetică care poate cauza neoplazia trebuie să aibă o penetranţă înaltă
- metoda prin care sunt identificaţi indivizii la risc trebuie să aibă sensibilitate şi specificitate mare
- trebuie să existe o metodă pentru a verifica absenţa bolii în momentul pre- şi post-operator
- mortalitatea asociată intervenţiei chirurgicale sa fie relativ mică
- funcţia organului eliminat trebuie să fie înlocuibilă.

Tabelul 1. Indicaţiile potenţiale ale chirurgei profilactice

Condiţie patologică	**Cancer asociat**	**Gena mutantă**	**Intervenţie**
Cancer gastric difuz familial	gastric	CDH1	gastrectomie
Polipoza adenomatoasă familială	colon	APC	colectomie
Cancer de colon ereditar non-polipozic	colon	MSH2, MSH6, MLH1, PMS1, PMS2	protocolectomie totală
Colita ulcerativă	colon		colectomie
Cancer mamar familial	glanda mamară	BRCA1 şi BRCA2	mastecomie
Cancer ovarian familial	ovar	BRCA1 şi BRCA2	anexectomie
Neoplazie endocrină multiplă tip 1 (MEN1)	pancreas paratiroide glandă pituitară	MEN1	pancreatectomie
Neoplazie endocrină multiplă tip 2 (MEN2)	tiroida suprarenală	RET	tiroidectomie

Tehnici chirurgicale profilactice

Chirurgia profilactică pentru prevenţia cancerului la anumiţi pacienţi este benefică în următoarele situaţii:

Pacienţii cu *polipoză colică* sau, ocazional, cei cu *risc familial de cancer de colon non-polipozic* (*Hereditary Non-Poliposic Colorectal Cancer*, HNPCC – sindromul Lynch II) necesită colectomia profilactică. Colectomia totală prin procedura *pouch* este actual acceptată în practică pentru a preveni dezvoltarea inevitabilă a carcinoamelor colorectale după diagnosticul de *polipoză adenomatoasă familială colică (PAF)* (peste 100 de adenoame); pacienţii cu *colită ulcerativă* a întregului colon, cu evoluţie de peste 10 ani, ce prezintă displazie de mucoasă, ar putea de asemenea beneficia de această intervenţie.

La pacienţii cu *esofag Barett*, în special la cei cu displazie de grad crescut se poate practica rezecţia esofagiană profilactică (5)

La pacienţii cu *antecedente familiale de cancer gastric difuz* (cu mutaţii ale genei CDH1), poate fi recomandată gastrectomia totală profilactică (6). Pacienţii trebuie preveniţi asupra complicaţiilor gastrectomiei totale (diaree, dumping, pierdere ponderală şi dificultăţi de nutriţie).

Pacienţii cu *sindromul neoplaziilor endocrine multiple (MEN) tip 2* (sindrom endocrin autosomal dominant) şi rudele acestora, prezintă un risc crescut de carcinom tiroidian medular (şi de asemenea de feocromocitom şi hiperplazie paratiroidiană),

ce poate fi prevenit prin tiroidectomie totală profilactică (7) la pacienţii cu mutaţia oncogenei RET cu vârsta de peste 5 ani.

Chirurgia profilactică (ovarectomie sau mastectomie bilaterală) reduce riscul de cancer mamar şi ovarian la femeile cu *mutaţii moştenite ale genelor BRCA1 şi 2 (Breast Cancer)*, risc care poate ajunge în cursul vieţii la 84% pentru cancerul mamar şi la 46% pentru cele ovariene şi de trompă uterină(1,2).

Salpingo-ovarectomia bilaterală (eventual laparoscopică) reduce riscul de cancer mamar (cu 51%) şi ovarian (cu 79%) la femeile cu mutaţii BRCA sau cu risc familial crescut, având în vedere şi absenţa unei strategii eficace de screening pentru cancerul ovarian în prezent.

Pacientele cu cancer mamar cu tumori care prezintă mutaţii ale genei BRCA1 pot necesita mastectomie profilactică bilaterală (eventual cu reconstrucţie ulterioară a glandelor mamare).

Circa 10% dintre tumorile germinale testiculare survin pe un *testicul ectopic*. Orhiopexia (coborârea chirurgicală a testiculului în scrot) este în general recomandată în primul sau al doilea an de viaţă; totuşi, această procedură nu va aboli complet riscul de cancer testicular. Orhiectomia este de asemenea agreată la băiatul în postpubertate cu testicul nepalpabil, necoborât (3).

Rolul diagnostic al chirurgiei

Diagnosticul de cancer nu poate fi susţinut fără confirmarea histologică a malignităţii pe calea unei biopsii iar biopsia trebuie repetată în caz de diagnostic incert. În acest sens, rolul diagnostic al chirurgiei este major şi constă din obţinerea de ţesut tumoral în vederea examenului histopatologic, singurul care conferă certitudinea diagnostică de malignitate.

Tehnici chirurgicale diagnostice

Progresele remarcabile în imagistica medicală au ameliorat execuţia şi rezultatele procedurilor bioptice.

Există patru tehnici utilizate curent în prezent prin care se pot obţine ţesuturi suspecte pentru examenul histopatologic:

*Puncţia aspirativă (*fine needle aspiration biopsy*, FNAB)*

Puncţia aspirativă cu ac fin este cea mai simplă metodă diagnostică care implică aspirarea de fragmente tisulare printr-un ac ghidat în aria de suspiciune a bolii. Acest procedeu nu necesită întotdeauna intervenţia unui chirurg sau anestezie locală, presupunând aspirarea de celule şi fragmente tisulare prin intermediul unui ac cu lumen fin (calibru de la 22 la 25G), eventual ghidat imagistic în aria suspectă. Această tehnică poate fi utilă în puncţia unui nodul tiroidian, mamar, pulmonar, unei formaţiuni tumorale de părţi moi, sau a unui ganglion limfatic (8). De exemplu, FNAB ghidată computer tomografic a unei leziuni pulmonare mici prezintă o sensibilitate de 82% şi o specificitate de 100%.

Alte metode de recoltare a celulelor suspecte sunt *raclarea*, *periajul* sau *lavajul* (de la nivel cutanat, cervical, bronşic etc.)

Diagnosticul este bazat pe trăsăturile citologice, incluzând coeziunea celulară, morfologia nucleară şi citoplasmatică şi numărul de celule atipice; permite obţinerea de suspensii de celule necesare pentru citologie sau examenul în citometrie de flux.

Avantajele FNAB sunt:

- absenţa cicatricii
- absenţa necesităţii anesteziei
- toleranţa bună a pacienţilor
- timpul rapid de obţinere a rezultatului.
- Dezavantajele FNAB includ:
- cantitatea mică de celule obţinută
- absenţa informaţiilor cu privire la histoarhitectonie (nu poate distinge între carcinomul *in situ* şi tumorile invazive), subtip histologic şi grading tumoral
- imposibilitatea identificării anumitor markeri imunohistochimici, receptori şi molecule de suprafaţă
- marja largă de eroare (examenul histologic detaliat este de obicei necesar).

Analiza citologică a materialului poate reprezenta o tentativă diagnostică rapidă, accesibilă, ieftină şi nu împiedică efectuarea unei biopsii excizionale în cazurile cu rezultat negativ.

Deşi anomaliile celulare şi malignitatea pot fi apreciate, examenul citologic nu este suficient pentru diagnosticul definitiv al neoplasmului primar, cu excepţia posibilă a maselor tumorale bronşice (periaj/lavaj), pancreatice sau de tub digestiv (puncţie cu ac fin). De asemenea, datorită posibilităţii de rezultate fals pozitive, citologia nu este considerată suficientă pentru decizia în favoarea unei rezecţii chirurgicale majore (*ex*. mastectomie). În aceste situaţii se impune obţinerea de material tumoral mai consistent în vedere histologiei definitive.

Examenul citologic prezintă o valoare diagnostică dacă rezultatul său este pozitiv, dar nu exclude prezenţa malignităţii în cazul unui rezultat negativ.

*Puncţia-biopsie (*core-needle biopsy*, CNB)*

Este tehnica prin care se extrage un fragment de ţesut tumoral utilizând un ac special cu lumen mai mare (14-16G), prevăzut cu dispozitiv de tăiere (*core-cutting*, *ex*. Bioptry®, Vim-Silverman®, TruCut®, High Speed Drill®) care permite evaluarea histoarhitectoniei tumorale, fiind suficient pentru diagnosticul histopatologic al majorităţii tumorilor solide. Puncţia poate fi efectuată percutan (prin palparea unei mase tumorale/adenopatii, sau prin ghidaj imagistic), sau endoscopic (la nivelul cavităţilor). Această tehnică de prelevare tisulară este, de asemenea, cost-eficientă şi poate fi de obicei practicată doar cu anestezie locală (9).

Core biopsy se poate utiliza pentru diagnosticul tumorilor suspecte ale sânului, prostatei, uterului, sfera ORL, ficatului, osului şi ţesuturilor moi, vezicii urinare, cavităţii peritoneale. Permite obţinerea unui diagnostic histologic complet (tipul histologic, gradul de diferenţiere, examene imunohistochimice şi moleculare etc.), precum şi diagnosticul diferenţial, dar şi planificarea terapeutică (terapie neoadjuvantă,

sau rezecţie chirurgicală cu/fără terapie adjuvantă). Pentru tumorile de părţi moi de dimensiuni mari şi leziunile osoase, CNB va fi prima metodă considerată pentru obţinerea diagnosticului. Sângerarea este cea mai frecventă complicaţie, procedura nefiind recomandată la pacienţii cu tumori intens vascularizate, coagulopatii, şi la nivelul organelor cavitare şi al SNC.

Biopsia incizională

Implică prelevarea chirurgicală a unui fragment dintr-o tumoră mare în scop pur diagnostic, utilizând în general anestezia locală; este efectuată de obicei când puncţia aspirativă sau *core biopsy* sunt non-diagnostice sau tehnic nefezabile.

În practică, este utilizată cel mai frecvent în cadrul examenului extemporaneu, pentru a se putea stabili extensia rezecţiei chirurgicale (în funcţie de caracterul benign/malign, sau chiar histologia formaţiunii tumorale) (10).

Biopsia incizională este particular utilă pentru diagnosticul tumorilor de părţi moi, al sarcoamelor osoase şi al tumorilor voluminoase şi nerezecabile, sau când tratamentul chirurgical iniţial nu este preferat. Exemplul tipic este biopsia unei mase tumorale pancreatice pentru care puncţiile biopsie nu au fost relevante sau cea a unei mase tumorale retroperitoneale care poate fi un limfom.

Se vor lua măsuri de precauţie speciale pentru evitarea contaminării ţesuturilor înconjurătoare în momentul prelevării biopsiei. Incizia trebuie efectuată astfel încât o intervenţie chirurgicală ulterioară să ridice „*în bloc*" cicatricea restantă, datorită riscului de diseminare tumorală de-a lungul traiectului incizional; hemostaza este frecvent necesară.

Biopsia incizională suferă acelaşi dezavantaj ca şi puncţia aspirativă cu ac fin sau puncţiile bioptice: porţiunea extirpată poate să nu fie reprezentativă pentru întreg ţesutul implicat, astfel încât biopsia nu exclude prezenţa cancerului în masa tumorală restantă (1).

Biopsia excizională

Presupune îndepărtarea completă a întregului ţesut suspect, astfel încât marginile de rezecţie să fie situate în ţesut sănătos (este echivalentă rezecţiei chirurgicale radicale, cu viză curativă, ca procedeu terapeutic pentru tumori mici). Este de preferat celei incizionale, când este posibilă, fiind metoda optimă pentru diagnosticul definitiv, din cele 4 descrise.

Biopsia excizională se realizează în sala de operaţie şi oferă material suficient pentru diagnosticul histopatologic şi evaluarea markerilor tisulari, dacă este cazul. Circumstanţele acestei proceduri fac necesară utilizarea anesteziei locale sau generale. Precauţiile în ceea ce priveşte orientarea inciziei, neviolarea planurilor tisulare şi hemostaza sunt aceleaşi ca la biopsia incizională. Când sunt biopsiate mai multe leziuni la acelaşi pacient se va utiliza instrumentar chirurgical separat, pentru a se evita contaminarea încrucişată cu celule maligne între sediile lezionale.

Dezavantajele includ: prezenţa cicatricii postoperatorii, necesitatea anesteziei şi necesitatea potenţială a reexciziei marginilor, limitarea la formaţiuni tumorale mici (*ex*. ganglioni limfatici), şi faptul că implică planuri mai profunde de disecţie, ce necesită

margini largi de excizie. Este important ca excizia să fie orientată în trei dimensiuni (prin marcarea cu tuş/fire a piesei de rezecţie) pentru ca histopatologul să poată aprecia pozitivitatea marginilor de rezecţie, dacă reexcizia chirurgicală este necesară (10).

Alegerea procedeului diagnostic este dictată de:

- condiţiile anatomice;
- biologia tumorii;
- necesităţile examenului anatomo-patologic.

Următoarele principii stau la baza tuturor biopsiilor chirurgicale:

- Localizarea optimă a sediului biopsiei este vitală, plasarea sa defectuoasă putând compromite procedura chirurgicală ulterioară deoarece intervenţia definitivă va trebui să includă locul biopsiei incizionale sau excizionale (cicatricea). Locul biopsiei trebuie orientat longitudinal pentru a se obţine o sutură optimă.
- Ţesutul extirpat trebuie să fie reprezentativ pentru întreaga leziune, ceea ce implică şi prelevarea mai multor mostre atunci când se impune.
- În abordarea tumorii trebuie evitate zonele hemoragice, necrotice sau cert infectate.
- Manipularea atentă a formaţiunii tumorale este importantă pentru evitarea contaminării ţesuturilor sănătoase (pensarea pediculilor vasculari, schimbarea câmpurilor), se va evita zdrobirea sau fragmentarea fragmentului bioptic.
- Fragmentele bioptice trebuie să includă o zonă de ţesut sănătos peritumoral, margini negative sau ţesutul de la baza leziunii (în cazul biopsierii unor leziuni polipoide sau vegetante).
- Biopsia unei tumori profunde impune evitarea posibilităţii de implantare directă a celulelor maligne eliberate din ţesutul tumoral.
- Se vor evita biopsiile repetate la nivelul aceleaşi leziuni; prima prelevare bioptică trebuie să obţină o cantitate optimă de material tisular adecvat.
- Drenajul cu tuburi a plăgii de biopsie trebuie evitat pe cât posibil, iar efectuarea acestuia prin contraincizie este interzisă.

Chirurgia poate juca de asemenea un rol diagnostic şi pentru alte formaţiuni suspecte, la pacienţii cu cancer (biopsierea unor leziuni non-canceroase) (1,11).

Rolul chirurgiei în stadializare (bilanţ preterapeutic)

Definirea precisă a extensiei reale a bolii constituie a doua etapă obligatorie, după cea de diagnostic a malignităţii.

Stadializarea realizează o clasificare a extensiei anatomice a unui cancer la un individ, grupând în acelaşi timp pacienţii pe categorii în funcţie de aceasta. Stadializarea este esenţială pentru tratament şi necesită cunoştinţe temeinice atât de anatomie, cât şi de imagistică sau biologie tumorală.

Diferite metode de biopsie sunt utile pentru confirmarea diagnosticului şi pentru stadializarea bolii neoplazice şi se pot realiza în neoplaziile viscerelor toracice sau abdomino-pelvine, atât prin tehnicile clasice (*ex*. biopsie in-/excizională, toracotomie, laparotomie) cât şi prin cele minim-invazive (toracoscopie, laparoscopie etc.).

Tehnici chirurgicale de stadializare

Actul chirurgical deţine un rol important în stadializarea bolii neoplazice:

Limfadenectomia

Excizia ganglionilor loco-regionali

Se efectuează de rutină în cancerele de sân, colon, testicul, vezică urinară, având o intenţie în primul rând prognostică. Prezenţa şi extensia invaziei ganglionare reprezintă cel mai important factor de risc indicator al dezvoltării bolii metastatice pentru multe cancere (12). De exemplu, statusul ganglionilor axilari în cancerul mamar reprezintă cel mai important factor prognostic (împreună cu stadiul tumorii primare), la femeile în premenopauză.

Evaluarea ganglionului-santinelă

Biopsia ganglionului-santinelă este utilizată actual în stadializarea cancerelor mamare şi melanomul malign, datorită morbidităţii subsecvente mai reduse, şi este în curs de studiu şi în alte neoplazii, inclusiv cancerul gastric şi cel de colon (1,2,13). Principiul care stă la baza acestei proceduri se bazează ideea că un cancer va metastaza către unul sau mai mulţi ganglioni numiţi „santinelă", ce reprezintă prima staţie în bazinul de drenaj regional; acesta(aceştia) va(vor) fi definit(ţi) prin evidenţierea distribuţiei anatomice a vaselor limfatice, în urma injectării unui colorant vital (*blue-dye*) şi a unui radioizotop (^{99}Tc) în dermul adiacent tumorii. Se poate aprecia dacă ganglionul limfatic marcat astfel este invadat tumoral prin excizia şi examinarea sa de către histopatolog (14).

Laparotomia exploratorie

În ultima decadă se asistă la o tendinţă de utilizare a tehnicilor minim invazive pentru stadializarea tumorilor, motiv pentru care laparotomia exploratorie este din ce în ce mai puţin utilizată. Cu toate acestea, există în continuare neoplazii şi situaţii în care laparotomia exploratorie este esenţială stadializării – în cancerele eso-gastrice, pancreatice, hepato-biliare, ginecologice, urologice cu scopul de a identifica şi inventarieria leziunile ganglionare/metastatice. Exemplul cel mai bun îl reprezintă cancerul ovarian, unde chirurgia iniţială (ca mijloc de stadializare) este structurată în timpi bine codificaţi, incluzând recoltarea de biopsii multiple de pe faţa abdominală a diafragmului şi din spaţiile parieto-colice (15). De asemenea, laparotomia exploratorie face parte din bilanţul limfoamelor şi permite marcarea zonelor care trebuie iradiate.

- Laparoscopia

Stadializarea laparoscopică a pacienţilor cu cancer a devenit o practică de rutină actual în cancerele intra-abdominale (ficat, pancreas,gastric). Pot fi obţinute biopsii ale organelor solide, ganglioni şi leziuni sugestive de malignitate. Procedura se practică sub anestezie generală.

Leziunile < 1 cm pot fi identificate, biopsiate şi chiar tratate laparoscopic, prin diverse tehnici ablative. Asocierea ecografiei Doppler permite identificarea intraoperatorie a structurilor vascularizate (mai probabil maligne).

Laparoscopia pentru stadializare este uzual practicată la momentul unei laparotomii planificate sau ca excizie laparoscopică cu intenţie curativă. Dacă

se identifică o tumoare nerezecabilă sau boală metastatică atunci laparatomia nu mai este necesară ca şi disecţia extensivă laparoscopică. Este demonstrat faptul că laparoscopia poate scădea incidenţa laparotomiilor care nu sunt necesare pentru cancerele inoperabile la peste 70% din pacienţii cu tumori abdominale (11,13). Un alt beneficiu al laparoscopiei este faptul că poate utiliza ultrasonografia intraoperatorie (via laparoscop), ce permite depistarea şi biopsia (stadializarea) leziunilor din organele solide (*ex*. ficatul), imposibilă anterior.

Sunt necesare precauţii având în vedere posibilitatea de recidivă chiar la sediul de intrare a laparoscopului, în cazul ascitei sau carcinomatozei peritoneale.

În ultimii ani, chirurgia robotică a fost utilizată pentru a creşte utilizarea procedurilor laparoscopice într-o varietate de cancere.

Progresele imagisticii (CT, IRM, PET) şi a FNAB ghidate preoperatorii au condus la tendinţa actuală de a evita efectuarea unor proceduri chirurgicale non-necesare la pacienţii cu cancer.

Rolul terapeutic al chirurgiei

Decizia asupra modalităţii şi intenţiei abordului chirurgical va fi luată după evaluarea caracteristicilor asociate tumorii şi pacientului.

Chirurgia joacă un rol important în obţinerea vindecării când cancerul este localizat la nivelul organului de origine, rămânând metoda principală de tratament a majorităţii tumorilor solide. Din nefericire, circa 70% din pacienţi se prezintă cu micrometastaze la diagnostic, afectarea ganglionară loco-regională fiind un factor de risc pentru boala metastatică. În aceste situaţii, chirurgia nu mai poate obţine singură vindecarea, fiind necesară asocierea altor proceduri terapeutice (adjuvante, paliative etc.). Ca atare, rolul chirurgiei în oncologie (singură sau integrată cu alte modalităţi adjuvante) poate fi împărţit în şase arii:

- Chirurgia curativă (definitivă) – radicală sau conservatorie
- Chirurgia de reducere a volumului tumoral (citoreducţie)
- Chirurgia metastazelor (metastazectomie) cu intenţie curativă
- Chirurgia urgenţelor oncologice
- Chirurgia paliativă (a tumorii primare/adenopatiilor/metastazelor)
- Chirurgia de reconstrucţie şi reabilitare (1,2,13).

Chirurgia curativă (definitivă) - principii

Operabilitatea

Operabilitatea rezultă din determinarea riscului operator *versus* beneficiul aşteptat după chirurgia oncologică. Un pacient este operabil când condiţia sa fizică şi capacitatea funcţională permit intervenţia cu un risc vital moderat sau nul. Operabilitatea este apreciată de către chirurg şi anestezist după un bilanţ al stării generale şi comorbidităţilor pacientului. Datorită progreselor înregistrate în anestezie, îngrijirea postoperatorie şi procedurile reconstructive, intervenţii chirurgicale extinse pot fi practicate actual chiar şi la pacienţi vârstnici sau cu multiple afecţiuni asociate (16).

Rezecabilitatea

Noţiunea de rezecabilitate defineşte capacitatea tehnică de a realiza o exereză cu intenţie radicală. În anumite situaţii, o exereză radicală nu este indicată în prima linie de tratament, dacă intervenţia comportă un risc vital sau probabilitatea unei recidive locale precoce: cancerul de sân în puseu inflamator şi/sau cu noduli de permeaţie (17), cancerul bronho-pulmonar cu sindrom Pancoast-Tobias, adenopatiile fixate la marile vase, carcinomatoza peritoneală, cancerele cu sediu pelvin fixate la perete sau invadând plexul sacrat, tumorile de trunchi cerebral etc.

Radicalitatea

Obiectivul major al chirurgiei tumorii primare în cancer este obţinerea unui control local optim al leziunii, definit ca eliminarea procesului neoplazic cu margini de rezecţie în ţesut sănătos (rezecţia "R0"), realizând un micromediu în care posibilitatea de recidivă tumorală este minimă (eliminarea celulelor hipoxice chimio- şi radiorezistente) şi conservând, dacă este posibil, funcţia organului afectat. Termenul de „chirurgie radicală" se bazează pe principiul exerezei extinse a unui organ în întregime şi a ganglionilor loco-regionali, având în vedere conceptul evoluţiei centrifuge, ordonate a bolii maligne, în etape succesive, ce îi conferă posibilitatea teoretică de a fi controlată prin excizii largi, care trebuie să includă căile limfatice aferente (chirurgie de organ şi de teritoriu limfatic). Radicalitatea este inoportună în situaţiile în care (în ciuda unei mutilări severe) intervenţia chirurgicală nu asigură vindecarea; în particular, fiind o metodă terapeutică prin excelenţă loco-regională, chirurgia radicală nu poate preveni dezvoltarea unor metastaze la distanţă deja existente.

Principiul radicalităţii s-a impus treptat, de manieră empirică, ca urmare a multiplelor observaţii (datând chiar din antichitate) referitoare la apariţia recidivelor locale în patul operator, în cazurile în care exereza tumorii nu este totală (efectuată în ţesut sănătos), fără efracţia tumorii. Acest concept, preconizat iniţial de către W. Halsted în cancerul mamar (deoarece determina controlul local a tumorii la 90% dintre paciente, deşi supravieţuirea generală nu era ameliorată în toate cazurile) a fost ulterior larg acceptat şi extins – ca procedură standard – la majoritatea tumorilor solide.

Marginile de siguranţă oncologică definesc distanţa dintre ţesutul canceros şi tranşa de secţiune. Lărgimea adecvată a acestor margini poate fi variabilă, în funcţie de sediul şi histologia tumorii şi de specificul diseminării locale a acesteia. În majoritatea cazurilor, o margine de cel puţin 1 cm este suficientă. De exemplu, margini de rezecţie de 5 cm sunt adecvate pentru cancerele de colon primare, în timp ce pentru cancerele rectale acestea se pot situa la 2 cm distal, iar în unele melanoame maligne (în funcţie de stadiu) se acceptă margini de siguranţă de doar 0.5 mm (1). În practică, obţinerea acestor margini depinde însă şi de experienţa echipei operatorii.

Calitatea exerezei (negativitate marinilor de siguranţă) este controlată prin examenul histopatologic al piesei operatorii, incluzând secţiunile "la gheaţă" în cazul în care există dubii. Prezenţa invaziei tumorale în tranşele de rezecţie reprezintă un factor de risc pentru recidiva locală şi justifică indicarea unei reintervenţii mai largi şi/sau a chimio- sau radioterapiei postoperatorii.

Pe baza extensiei extirpării tumorii maligne, rezecţiile sunt clasificate (ca parte a stadializării TNM) în următoarele tipuri:

- R0 – margini de rezecţie microscopic negative – reprezintă dezideratul oricărei intervenţii cu rol curativ;
- R1 – margini de rezecţie macroscopic negative, dar microscopic pozitive;
- R2 – margini de rezecţie macroscopic pozitive.

În afară de obţinerea marginilor de rezecţie negative, principiul radicalităţii poate presupune şi rezecţia în bloc a traiectului unei biopsii anterioare, rezecţia organelor adiacente invadate, limfadenectomia regională completă sau rezecţia oligometastazelor (1-3 leziuni, rezecabile complet), în funcţie de caz.

Recidiva locală şi/sau însămânţarea tumorală în cursul actului operator pot fi teoretic minimalizate şi prin manipularea cu grijă a tumorii, verificarea disecţiei în ţesut sănătos şi ligatura precoce a pediculilor vasculari la originea acestora (11,13).

Chirurgia extinsă vs. chirurgia conservatorie

Intervenţiile chirurgicale lărgite (extinse)

Conform concepţiei halstediene, au fost preconizate intervenţii chirurgicale lărgite, cu intenţia de a creşte controlul local şi de a ameliora supravieţuirea.

În cancerele avansate sau recidivate (dar extirpabile în limite de ţesut sănătos), exereza chirurgicală poate fi extinsă la organele vecine, cu sechele variabile în funcţie de sacrificiile anatomice; intenţia acestor intervenţii rămâne curativă, cu condiţia absenţei metastazelor la distanţă.

Progresele tehnicilor chirurgicale au făcut posibile intervenţii radicale lărgite care uneori pot oferi o şansă de vindecare, imposibilă prin alte mijloace terapeutice. Un exemplu este exenteraţia pelvină, ce constă în extirparea organelor pelvine (vezică, uter, rect) şi a întregului ţesut moale pelvin. Tranzitul intestinal este restabilit prin colostomie; continuitatea tractului urinar va fi asigurat prin anastomoza ureterelor la nivel intestinal (ileon sau sigmoid) sau tegumentar.

Cu toate acestea, în cancerele avansate, supravieţuirea la 5 ani fără recidive după intervenţiile chirurgicale extinse (supraradicale), nu o depăşeşte pe aceea a intervenţiilor radicale obişnuite, adică 20-25% (legea „tot sau nimic"). Astfel, treptat, aceste exereze largi au fost înlocuite de intervenţii limitate cu păstrarea (cel puţin minimală) a anatomiei şi funcţiei organului respectiv.

Trebuie făcută distincţia între aceste intervenţii „eroice", rezecţia cu margini de siguranţă negative, exereza largă cu intenţie curativă (macroscopic completă, R1) şi exereza paliativă care lasă pe loc ţesut tumoral nerezecabil. În realitate, prezenţa bolii microscopice decide evoluţia pacientului.

Chirurgia conservatorie

Conceptul de tratament pluridisciplinar a influenţat modul de abord chirurgical în numeroase cancere. Utilizarea radio- şi/sau chimioterapiei adjuvante sau neoadjuvante au condus la proceduri mai puţin radicale cu ameliorarea calităţii vieţii. Intervenţiile conservatorii (*ex*. sectorectomie, gastrectomie parţială, lobectomie etc.) utilizează

tehnici chirurgicale care asigură atât controlul loco-regional, cât şi conservarea anatomică sau funcţională a organului.

Alegerea unei intervenţii conservatorii va ţine cont (pe lângă obţinerea limitelor de siguranţă oncologice) de posibilităţile altor modalităţi terapeutice disponibile după actul chirurgical, susceptibile să amelioreze supravieţuirile pe termen lung. urmează criterii precise, susţinute de rezultatele unor studii comparative cu chirurgia radicală, care au demonstrat că:

- supravieţuirea fără recidivă şi supravieţuirea globală sunt echivalente la acelaşi stadiu de boală;
- chirurgia conservatorie obţine un control loco-regional echivalent;
- conservarea organului (sau funcţiei sale) are un impact real asupra imaginii corporale, confortului şi calităţii vieţii pacienţilor;
- în cazul recidivei locale, reintervenţia (radicală, de această dată) este de obicei posibilă, cu rezultate echivalente (14).

Intervenţiile limitate sau „conservatorii" se bazează pe o mai bună cunoaştere a evoluţiei naturale a bolii şi factorilor prognostici.

De exemplu, operaţia Halsted a fost mai întâi înlocuită de mastectomiile radicale tip Patey sau Madden (cu conservarea muşchiului mic pectoral) şi, mai recent, de intervenţii chirurgicale conservatorii (tumorectomie, sectorectomie) cu rezultate de supravieţuire identice pe termen lung (10-20 ani), dacă se respectă indicaţiile operatorii; amputaţia abdomino-perineală (pentru cancerul rectal) este în declin faţă de tehnicile conservatoare (fără colostomie), lobectomia este preferată în locul pneumectomiei în cancerele bronho-pulmonare rezecabile etc.

Chirurgul care se angajează în tratamentul unei tumori solide va trebui să aibă în vedere următoarele etape de decizie, care vor fi discutate ulterior în cadrul unei comisii multidisciplinare:

- identificarea pacienţilor care pot fi vindecaţi numai prin tratament local;
- alegerea şi planificarea unui tratament local care să reprezinte opţiunea cea mai echilibrată între rata de vindecare şi impactul morbidităţii postoperatorii;
- posibilitatea de administrare şi eficacitatea unui tratament adjuvant care să amelioreze controlul local, diminuând invazivitatea şi riscul de metastazare.

Tratamentul neoadjuvant a devenit în ultimii ani esenţial în momentul pre-operator pentru tumorile mari, pentru cele care invadează structurile loco-regionale sau care nu sunt iniţial rezecabile. Scopul terapiei preoperatorii (chimoterapie sau radioterapie) este de a reduce volumul tumoral pentru o intervenţie conservatorie sau de a converti o neoplazie la rezecabilitate. Această strategie a permis rezecţii mai limitate, grefate de morbiditate mai redusă, cu conservarea funcţiei oranelor pentru numeroase cancere (colo-rectal, mamar, laringe, pancreas, etc). Răspunsul la chimioterapia neoadjuvantă reprezintă un factor prognostic, dar şi o modalitate de a monitoriza răspunsul la chimioterapia administrată. Dacă se obţine un răspuns patologic complet, sediul anatatomic iniţial va fi marcat cu clipsuri metalice la locul biopsiei pentru identificarea ulterioară la momentul chirurgiei definitive (11).

Chirurgia ganglionilor regionali- limfadenectomia

Ganglionii loco-regionali reprezintă cel mai frecvent sediu de diseminare al tumorilor solide. Deoarece invazia ganglionară reprezintă un important factor prognostic în stadializare (categoria „N"), excizia acestora (limfadenectomia) este frecvent efectuată la momentul rezecţiei tumorii primare.

Din punct de vedere clinic, adenopatiile care au depăşit 2 cm în diametru, mai ales la un pacient suspectat de cancer, sunt considerate pozitive. Cu toate acestea, ganglionii limfatici pot fi sediul unor micrometastaze („cuiburi" de celule neoplazice cu dimensiuni milimetrice) care nu determină mărirea lor de volum (adenopatie clinic decelabilă), însă au practic aceeaşi semnificaţie prognostică – boală local avansată. Din acest motiv, se diferenţiază ***evidarea ganglionară de necesitate*** (extirparea ganglionilor regionali clinic invadaţi), cu rol curativ, de ***evidarea ganglionară de principiu*** (extirparea ganglionilor regionali deşi aceştia nu prezintă semne evidente de invazie), cu rol prognostic.

Când boala malignă este considerată localizată, scopul rezecţiei chirurgicale este curativ şi radical: îndepărtarea completă a tumorii locale şi ganglionilor loco-regionali, deoarece, pe lângă informaţiile de stadializare pe care le oferă (rol diagnostic şi prognostic), limfadenectomia loco-regională poate aparent determina şi un control local crescut al cancerului (rol terapeutic). Un exemplu în acest sens este melanomul malign extins la ganglionii loco-regionali; este bine documentat faptul că înlăturarea acestora poate determina un beneficiu de supravieţuire pe termen lung de 20-40%, în funcţie de extensia ganglionară. În orice caz, prezenţa invaziei tumorale a ganglionilor regionali (documentată histopatologic) reprezintă o indicaţie majoră pentru radio- şi/ sau chimioterapia sistemică adjuvantă (18).

Există controverse cu privire la rolul limfadenectomiei în chirurgia tumorilor solide, care privesc atât momentul, cât mai ales extensia acestei proceduri.

În unele tumori, diseminarea ganglionară apare într-o manieră predictibilă. În asemenea situaţii, ganglionii regionali sunt rezecaţi de-a lungul tumorii primare prin tehnica ***disecţiei "en bloc"*** (preconizată de Halsted în cancerul mamar). Această tehnică, ce a constituit un principiu care a dominat chirurgia oncologică în trecut, a rămas actual cea mai frecvent utilizată în cancerele cu diseminare predominant limfatică, mai ales când se decelează clinic interesarea ganglionilor de către tumoră; este cel mai bine dezvoltată în cancerele de cap-gât şi ale tubului digestiv superior. Cu cât limfadenectomia este mai extinsă, cu atât este posibilă o stadializare mai precisă, dar cu preţul unei morbidităţi crescute.

În alte tumori solide, ***disecţia ganglionară radicală*** nu are totuşi un caracter atât de extensiv. Un bun exemplu în acest sens este cancerul mamar, în care limfodisecţia nu depăşeşte nivelul II al axilei decât în anumite cazuri la risc.

În cazul în care afectarea ganglionară limfatică este uneori inaparentă, dar are un risc prognostic important (*ex*. melanom, cancere mamare şi ale sferei ORL) sau în care această afectare este mai puţin probabilă (*ex*. carcinoame bazo-celulare) pot fi utilizate diferite metode pentru depistarea invaziei patologice înaintea disecţiei ganglionare

extensive. Acestea sunt fie bioptice (FNAB, biopsie in-/excizională), fie bazate pe conceptul ***limfadenectomiei selective***:

Sampling ganglionar – implică disecţia a 4-5 ganglioni regionali aleşi aleator (*ex*. cancerul de corp uterin)

Biopsia ganglionului-santinelă (vezi „Rolul chirurgiei în stadializare") – bazată pe supoziţia că diseminarea ganglionară are loc în manieră ordonată.

Introducerea acestui concept a ameliorat spectaculos stadializarea în unele cancere, păstrând totodată o calitate a vieţii optimă şi reducând atât riscurile imediate, cât şi cele tardive ale intervenţiilor mai largi – având în vedere că excizia iniţială a ganglionilor regionali este mai importantă pentru stadializare decât pentru efectul terapeutic. Condiţiile optime pentru acest tip de intervenţie sunt îndeplinite când ganglionii limfatici sunt situaţi adiacent de tumora primară, sau când există o cale de drenaj limfatic ce poate fi extirpată fără afectarea organelor vitale.

Morbiditatea majoră a limfadenectomiei axilare sau inghinale este apariţia limfedemului şi a injuriei nervilor adiacenţi. Limfadenectomiile toracice şi abdominale mai extinse pot determina creşterea mortalităţii postoperatorii a şi leziuni ale organelor vecine sau ale structurilor neovasculare majore cu sechele definitive (11).

Chirurgia citoreductivă (*debulking surgery*)

Rezecţia chirurgicală parţială a tumorilor voluminoase (*ex*. cancerul de ovar (19), unele tumori ale copilului şi fazele avansate ale unor neoplazii) poate ameliora capacitatea altor terapii de a combate boala reziduală nerezecabilă la pacienţi selectaţi. Chirurgia citoreductivă nu urmăreşte eradicarea tumorii, ci reducerea optimă a volumului tumoral, pentru a obţine statusul de „boală minimă reziduală" (absenţa tumorilor restante macroscopic evidente).

Definiţia citoreducţiei optime s-a schimbat în timp, trecând de la „absenţa nodulilor tumorali cu diametru > 2 cm" la „absenţa nodulilor tumorali cu diametru > 1 cm".

Entuziasmul pentru chirurgia citoreductivă nu trebuie să conducă în nici o circumstanţă la utilizarea sa inadecvată pentru controlul bolii voluminoase: cu excepţia unor rare situaţii de paliaţie, chirurgia citoreductivă nu are un rol la pacienţii pentru care nu există alte terapii eficace ulterioare.

Chirurgia metastazelor (metastazectomia)

Atunci când se decelează prezenţa unei singure sau a unui număr mic (2-3) de leziuni metastatice (oligometastaze), rezecţia lor chirurgicală (mai ales când este susţinută de chimioterapia sistemică) poate rezulta în supravieţuiri prelungite cu 25-30% – sau chiar o şansă de vindecare – la unii pacienţi selectaţi cu anumite cancere (*ex*. metastaze hepatice în cancerul colorectal, metastaze pulmonare în sarcoamele de os sau părţi moi, metastaze cerebrale în melanomul malign etc.).

Localizarea metastazei(lor) şi sechelele funcţionale (mai ales în cazul leziunilor cerebrale) vor fi luate în considerare în decizia terapeutică.

Ca principiu general, pacienţii cu un singur sediu metastatic, care poate fi rezecat fără o morbiditate semnificativă, trebuie supuşi metastazectomiei.

Acest tip de intervenţie este recomandabil mai ales la pacienţii cu status de performanţă bun, cu boală metastatică rezecabilă, limitată care nu a răspuns favorabil la tratamentul sistemic sau despre care se ştie că este refractară la tratament (*ex*. melanomul malign), sau care a survenit după o perioadă lungă de timp (minim 12 luni) de la terapia eficientă a tumorii primare.

Înainte de a recurge la chirurgia metastazelor, chirurgul va trebui să ia în consideraţie mai multe elemente incluzând: histologia tumorii, intervalul liber de boală, timpul de dedublare tumorală, localizarea, numărul metastazelor, mărimea şi extensia bolii maligne (11).

Chirurgia urgenţelor oncologice

Intervenţia chirurgicală este necesară în multe situaţii de urgenţă la pacienţii oncologici: hemoragii, perforaţii, abcese, obstrucţia sau comprimarea organelor vitale, insuficienţă respiratorie etc.

Deşi nu orice simptomatologie survenită acut la un pacient cu cancer reprezintă o urgenţă oncologică, fiecare categorie de urgenţă reală în aceste cazuri este unică şi reclamă un abord terapeutic individualizat. Pacientul oncologic (mai ales chimiotratat) este frecvent neutropenic şi trombocitopenic, cu risc crescut de hemoragie sau sepsis. Invazia directă sau liza tumorală post-tratament sistemic pot determina perforaţii de organ (de exemplu, perforaţia tractului digestiv după terapia eficace a limfoamelor intestinale). Chirurgia decompresivă după invazia tumorii la nivelul SNC reprezintă o altă procedură chirurgicală de urgenţă care poate conduce la conservarea funcţiilor cerebro-medulare.

Chirurgia paliativă

Chirurgia paliativă urmăreşte asigurarea calităţii vieţii pacientului, permiţând ameliorarea stării generale, simptomelor (durere, hemoragii, infecţii, sindroame ocluzive) sau complicaţiile şi tulburările funcţionale determinate de neoplazie. în absenţa şansei de vindecare a acesteia. Chirurgia paliativă este preconizată pentru a înlătura simptomele care compromit calitatea vieţii pacienţilor Deşi în unele situaţii (*ex*. ocluzia intestinală) se poate obţine o prelungire a supravieţuirii, aceasta nu reprezintă un scop în sine pentru nici o intervenţie cu scop paliativ (tabel 16.2).

Exemple de simptome sau complicaţii care pot fi paliate chirurgical sunt:

- *Sindroamele ocluzive* – colostomia, gastro-entero-anastomoza etc.
- *Icterul* – coledoco-/colecisto-enterostomie, bypass bilio-enteric, drenaj extern
- *Ulceraţia*, *hemoragia* şi/sau *suprainfecţia* – cistectomia (tumori vezicale); mastectomia simplă „de toaletă" (tumori mamare) – se pot practica şi în prezenţa metastazelor la distanţă;
- *Ascita* – montarea de şunturi peritoneo-venoase
- *Durerea* – citoreducţia tumorilor voluminoase (*ex*. sarcoame de părţi moi, tumori intraabdominale); fixarea profilactică a metastazelor osoase medulare şi

stabilizarea fracturilor patologice; amputaţia toracică sau pelvină (tumori dureroase ale extremităţilor); abordul neurochirurgical al durerii (inclusiv cordotomia), splanchnectomia toracoscopică pentru durerea intratabilă secundară cancerului pancreatic.

- *Hemoragiile digestive* – o varietate de tehnici endoscopice şi de radiologie intervenţională (*ex*. scleroterapia, coagularea laser etc.)
- *Accesul vascular.* Montarea unor catetere centrale (în special pe căile vasculare venoase) a devenit o procedură frecventă la pacienţii cu cancer, oferind un acces venos permanent pentru administrarea chimioterapiei şi recoltarea probelor de sânge. În ultimul timp au evoluat şi tehnicile de implantare, dar şi design-ul cateterelor, ceea ce le face extrem de atractive ca instrument în managementul pacientului oncologic (20).

Tabelul 2. Proceduri chirurgicale paliative (11)

Prezentare	**Procedură chirurgicală**
Cancer mamar local-avansat	Mastectomie de salvare (de „toaletă”)
Pleurezie malignă	Tub de toracostomă, scleroză cu talc
Obstrucţie biliară	Stent sau coledoco-jejunostomie
Ocluzie intestinală	Ileostomie sau colostomie cu stent plasat endoscopic; când tumora este mică: rezecţie, bypass, tub de gastro-stomă.
Ocluzie duodenală	gastro-jejunostomie
Obstrucţie esofagiană	Stent, tub de gastro-stomă

Chirurgia de reconstrucţie şi reabilitare

Calitatea vieţii este un obiectiv important în îngrijirea pacienţilor cu cancer.

Tehnicile chirurgicale de reconstrucţie au progresat, astfel încât pot fi actual propuse şi pacienţilor cu cancer ce au suferit mutilări şi amputări datorită evoluţiei tumorii, dar mai ales datorită terapiei definitive a acesteia. Astfel, chirurgia reparatorie a devenit o parte integrantă a chirurgiei oncologice.

Capacitatea de reconstrucţie a defectelor anatomice poate ameliora substanţial funcţia şi aparenţa cosmetică. Restaurarea unei funcţii pierdute (mai ales la extremităţi) poate fi adesea realizată prin abord chirurgical (*ex*. protetica pentru amputaţii, liza contracturilor sau transpoziţii musculare pentru restaurarea funcţiei musculare lezate chirurgical sau prin radioterapie). Diversele plastii utilizează lambouri cutanate sau marele epiplon. Reconstrucţia sânului după mastectomie, închiderea fistulelor vezico-vaginale, reconstrucţiile cervico-faciale în chirurgia ORL, reconstrucţiile osoase sunt alte exemple ale acestui domeniu (14).

Locul chirurgiei în strategia terapeutică. Pluridisciplinaritatea

Chirurgia este o modalitate esenţială de tratament a cancerului, care la începutul secolului reprezenta încă singurul mijloc de vindecare a pacienţilor cu tumori benigne şi maligne. Astăzi, rolul chirurgiei rămâne considerabil (încă din 1983, un studiu

cuantifica procentul de vindecări a cancerelor la 5 ani prin chirurgie singură la 60%), însă elaborarea strategiei terapeutice globale se face împreună cu specialiştii de radio-/ chimioterapie, şi eventual alte specialităţi de organ.

Morbiditatea actelor chirurgicale s-a redus considerabil datorită progreselor mijloacelor diagnostice şi terapeutice, deşi uneori numai o intervenţie mutilantă poate asigura controlul local sau chiar vindecarea pentru tumorile voluminoase.

Datorită multiplelor implicaţii ale profilaxiei, diagnosticului şi tratamentului cancerelor, chirurgia oncologică se constituie ca o specialitate distinctă de chirurgia generală, necesitând cunoştinţe suplimentare, care trebuie permanent actualizate şi integrate în cadrul unui program pluridisciplinar.

Gestul chirurgical necesită o precizare iniţială a unei strategii globale, urmat ulterior de o supraveghere oncologică riguroasă.

În multe situaţii, chirurgul se găseşte însă în situaţia de a decide şi acţiona singur, fie datorită caracterului imprevizibil al unei tumori descoperite intraoperator (situaţia intervenţiilor efectuate în urgenţă), fie datorită indicaţiei efective a chirurgiei ca modalitate consacrată de tratament a cancerului. Cu toate acestea, conceptele noi în ceea ce priveşte istoria naturală a formelor majore de cancer, principiile şi posibilităţile chirurgiei, radio-, chimio-, hormono- şi imunoterapiei tind permanent să impună noi strategii, care le înlocuiesc pe cele considerate clasice şi cu care chirurgul ce tratează cancerul trebuie să fie familiarizat. Tumori considerate anterior fie incurabile, fie cu risc crescut de recidivă după chirurgie, beneficiază azi de avantajele tratamentului multimodal.

Deoarece 70% dintre pacienţii cu cancer prezintă la momentul diagnosticului micrometastaze şi/sau extensie loco-regională ce face ineficace actul chirurgical izolat, acesta nu trebuie să rămână singura modalitate terapeutică ci trebuie integrat într-o strategie multimodală, cu asocierea tratamentelor adjuvante.

Orice tratament chirurgical al unei formaţiuni tumorale trebuie însoţit de un examen histopatologic, existenţa unui astfel de compartiment experimentat în diagnosticul tumorilor maligne fiind fundamentală. Chirurgul trebuie să cunoască metodologia prelevării bioptice (atât a tumorii, cât şi a ganglionilor din staţiile anatomice loco-regionale), precum şi o serie de indici de agresivitate tumorală semnalaţi în buletinul histopatologic. Prezenţa invaziei tumorale în vase (emboli tumorali), absenţa marginilor de rezecţie tumorală indemne, prezenţa metastazelor ganglionare etc. sunt indicatori certi că tratamentul oncologic nu trebuie limitat la simpla rezecţie chirurgicală, chiar dacă aceasta a fost executată în cele mai bune condiţii de „securitate oncologică".

Intervenţiile asupra tumorilor situate în ţesuturi nemodificate de alte tratamente anterioare sunt de preferat, deoarece recunoaşterea planurilor anatomice şi a limitelor macroscopice ale neoplaziei este mai puţin dificilă la nivelul tuturor compartimentelor, iar procesele de cicatrizare şi evoluţia postoperatorie sunt optime.

Cu toate acestea, în funcţie de stadiul bolii maligne, localizarea anatomică şi tipul histologic, gestul chirurgical poate să nu fie primul în succesiunea modalităţilor terapeutice preconizate. În multe situaţii (*ex*. cancerele mamare, esofagiene, ale

sferei ORL etc.), tumorile local avansate trebuie „convertite” la rezecabilitate, radio-/chimioterapia neoadjuvantă putând ameliora considerabil rezultatele pe termen lung (21).

La nivel european, ghidul pentru formarea unui chirurg oncolog presupune:

- pregătire de nivel tehnic crescut care să permită abilităţile necesare pentru managementul complex al majorităţii cancerelor;
- cunoştinţe care să permită înţelegerea biologiei tumorale, mecanismelor necesare diseminării bolii şi altor principii oncologice de bază;
- înţelegerea principiilor, scopurilor şi limitelor diferitelor forme de radioterapie;
- familiarizarea cu aplicaţiile teoretice şi practice ale chimioterapiei citotoxice;
- evaluarea critică a rezultatelor studiilor clinice şi noilor tehnologii, şi aplicarea acestora în cercetarea şi tratamentul cancerului;
- implicarea, ca membru a echipei de tratament, în fiecare pas al procesului de decizie şi planificare terapeutică la pacienţii cu cancer (1,2).

Rezumat

Chirurgia este o modalitate esenţială de tratament loco-regional a tumorilor solide, parte integrată a terapiei multidisciplinare a majorităţii pacienţilor.

Abordul chirurgical poate fi utilizat în managementul pacienţilor cu cancer cu patru scopuri: a) diagnostic, b) stadializare, c) intenţie curativă şi d) paliaţie. Există şi un rol profilactic al chirurgiei: de exemplu la pacienţii cu *poliposis coli* (cancerul de colon), mutaţii ale genei BRCA1 (cancerul mamar), unele sindroame de neoplazie endocrină multiplă (MEN) (cancerul tiroidian).

În general, scopul chirurgiei cu intenţie curativă include rezecţia completă a neoplaziei (margini negative), dar şi stadializarea intraoperatorie adecvată a tumorii primare şi ganglionilor regionali, în funcţie de tipul tumoral.

Chirurgul oncolog este un membru-cheie al echipei pluridisciplinare de management a pacientului oncologic care posedă cunoştinţe de biologie tumorală, istorie naturală a cancerelor, cunoştinţe conexe de oncologie medicală şi radioterapie.

Bibliografie

1. Rosenberg SA. Surgical oncology: general issue. In DeVita,Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, DePinho RA, Weinberg RA (eds): *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer-principles and practice of oncology.* 9th edition, Wolter Kluwer/Lippincott Williams& Wilkins 2011: 268-276.
2. Rais-Bahrami S, Pinco PA, Niederhuber GE. Surgical interventions in cancer. In Niderhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE (eds) *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th edition Elsevier Saunders 2014: 372-392.
3. Surgical oncology. In Cassidy J, Bisset D, Spence AJR, Payne M, Morris-Stuff G (eds) *Oxford Handbok of Oncology* , 4th edition, Oxford University Press 2015: 31- 46.
4. Y. Nancy You, Vipul T. Lakhani, Samuel A. WellsJr. The Role of Prophylactic Surgery in Cancer Prevention. *World Journal of Surgery* 2007. 31(3): 450–464
5. Heitmiller RF. Prophylactic esophagectomy in Barrett esophagus with high-grade dysplasia. *Langenbecks Arch Surg.* 2003 388(2):83-7.
6. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, Caldas C, Schreiber KE, Hardwick RH, Ausems MG. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet.* 2015;52(6):361-74.
7. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, *et al*. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 2005;353:1105–1113
8. Monaco SE. Fine Needle Aspiration Cytology. In Kaplan MJ (ed): *Reference Module in Biomedical Sciences, from Pathobiology of Human Disease*. Elsevier 2014, 3379-3398.
9. Pinder SE, O'Malley FP. Diagnostic Methodologies: Core Biopsy and Handling of Surgical Specimens. In Pinder SE, O'Malley FP (eds*). Breast Pathology*, Elsevier 2006, 11-16
10. Dockery GD, Bakotic BW. Biopsy techniques. In Dockery GD, Crawfoed MI (eds): *Lower Extremity Soft Tissue & Cutaneous Plastic Surgery (Second Edition),* Elsevier 2012, 127-141
11. Traugott A, Rebecca Aft L Principles and practice of surgery in cancer therapy. In Govindan R, Morgenstern D (eds) *The Washington Manual of Oncology*. 3rd edition, Wolters Kluwer 2015: 22-34.
12. Roses RE. Sentinel Lymph Node Biopsy and Axillary Dissection. In Roses RE, Paulson EC, Kanchwala S, Morris JB, Sheth NP, Lonner JH (eds): *Gowned and Gloved Surgery: Introduction to Common Procedures*, Elsevier 2009: 202-209
13. Hosoya Y, Lefor AT. Surgical oncology: laparoscopic surgery. In DeVita,Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, DePinho RA, Weinberg RA (eds): *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer-principles and practice of oncology.* 9th edition, Wolter Kluwer/Lippincott Williams& Wilkins 2011: 277-288.
14. Ajithkumar T, Barett A, Hatcher H, Cook N, eds *Oxford desk references oncology.* Oxford University Press 2011:38-40.

15. Rahaman J, Cohen CJ. Ovarian Cancer: The Initial Laparotomy. In Altchek A, Deligdisch L, Kase NG (eds): *Diagnosis and Management of Ovarian Disorders (Second Edition)*, Elsevier 2003: 445-452
16. Kemeny MM, Heimann DM. Overview of Cancer Surgery in the Elderly. In: Naeim A, Reuben D, Ganz P (eds): *Management of Cancer in the Older Patien*t, Elsevier 2012: 57-64
17. van Uden DJ, van Laarhoven HW, Westenberg AH, de Wilt JH, Blanken-Peeters CF. Inflammatory breast cancer: an overview. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;93(2):116-26.
18. Svedman FC, Spanopoulos D, Taylor A, Amelio J, Hansson J. Surgical outcomes in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Aug 31. doi: 10.1111/jdv.13950.
19. Goff BA. Advanced ovarian cancer: what should be the standard of care? *J Gynecol Oncol*. 2013 Jan; 24(1): 83–91.
20. Sabel SM, Diehl KM, Chang AE. Principles of surgical therapy in oncology. In Chang AE et al.(eds) *Oncology- an evidence-based approach*: Springe, New York 2006: 58- 72l
21. Miron L *Terapie Oncologica. Optiuni bazate pe dovezi* 2008. Iasi: Editura Institutului European

CAPITOLUL

IX

PRINCIPIILE ȘI INDICAȚIILE RADIOTERAPIEI

Lucian Miron, Marinca Mihai, Dumitru Sofroni, Nicolae Ghidirim

Radioterapia (RT) este o disciplină specializată în utilizarea radiaţiilor ionizante în scopuri terapeutice, în principal la pacienţii cu cancer, dar şi în unele afecţiuni non-maligne. Ca şi chirurgia, RT este o metodă terapeutică majoră în oncologie, care are ca obiectiv asigurarea controlului tumoral loco-regional, în timp ce chimio-, hormonoterapia sau alte tratamente sistemice se adresează bolii diseminate (celule maligne circulante şi/sau metastaze propriu-zise).

Deşi RT poate fi utilizată ca metodă terapeutică unică în anumite circumstanţe, cel mai frecvent reprezintă o parte a tratamentului multidisciplinar al pacienţilor oncologici, în diverse secvenţe de asociere cu chirurgia şi/sau chimioterapia (1).

SCOPURILE RADIOTERAPIEI

Radioterapia poate fi indicată în scop *curativ* sau *paliativ*. Aproximativ 60% dintre pacienţii oncologici beneficiază de RT în timpul bolii, 40-50% fiind curabili prin această metodă (în condiţiile în care tratamentul sistemic este ineficace, în acest sens, în majoritatea tumorilor solide), datorită relaţiei strânse între supravieţuire şi controlul local al bolii; deşi nu întotdeauna acesta din urmă conduce la vindecare, se pot obţine supravieţuiri pe termen lung la un număr important de pacienţi.

Radioterapia cu viză curativă poate fi *neoadjuvantă* (utilizată fie anterior unei intervenţii chirurgicale radicale, fie în cazul unor tumori iniţial nerezecabile, pentru a permite rezecţia chirurgicală radicală, fie în cazul unor tumori rezecabile *per primam*, pentru a permite o intervenţie conservatoare), *adjuvantă* (utilizată după intervenţia chirurgicală radicală, în cazul unui risc crescut de recidivă loco-regională) sau *exclusivă*, *„definitivă”* (utilizată pentru tumori de volum mic, radiosensibile sau inoperabile).

Radioterapia cu viză paliativă poate fi utilizată eficient în scop antalgic (ex. în metastazele osoase), decompresiv (ex. metastaze cerebrale sau medulare), pentru restaurarea funcţiei unor organe cavitare (dezobstrucţie), în scop hemostatic etc.

Istoric

Prima menţiune asupra utilizării radiaţiilor în scop terapeutic datează din 1896, aproape imediat după descoperirea radiaţiilor X.

În 1895, Wilhelm Röntgen (1845-1923) anunţa descoperirea unui nou tip de radiaţii, care ar fi permis *„fotografierea invizibilului”*. Acestea (denumite ulterior

Röntgen sau X) au fost primele radiaţii aplicate în practica clinică (mai întâi în diagnostic şi apoi în terapie). Astfel, la doar câteva luni după descrierea radiaţiilor X (1896), Emil Grubbe a propus folosirea lor în tratamentul cancerului şi a iradiat o pacientă cu cancer mamar recidivat. Radioterapia a fost, astfel, cea de-a doua metodă de tratament a tumorilor maligne, după chirurgie. În primele sale decade de dezvoltare, rezultatele au fost modeste şi marcate de numeroase efecte secundare severe, în special cutanate. Timp de mai mult de un secol, RT a continuat însă să joace un rol semnificativ în tratamentul cancerelor, beneficiind de considerabile progrese tehnice.

Ameliorarea rezultatelor RT şi diminuarea efectelor sale secundare s-a produs treptat, după descoperirea tubului Coolidge în 1920 şi mai ales după apariţia instalaţiilor de radioterapie cu radiaţii de mare intensitate (aparate de cobaltoterapie, acceleratoare liniare) după 1950, şi prin progresele rapide ulterioare ale tehnicilor de iradiere şi acumularea datelor asupra fracţionării şi calculului dozei în volumele tumorale ţintă.

Repere istorice în radioterapie

1895 Descoperirea radiaţiilor X de către Wilhelm Röntgen;
1898 Descoperirea radiumului şi a poloniului de către Marie Curie;
1899 Tratarea cu succes a cancerelor de piele utilizând radiaţiile X;
1915 Tratarea cancerelor de col uterin utilizând implante de radium;
1922 Tratarea curativă a cancerului laringian utilizând radiaţii X;
1928 Definirea unităţii de expunere la radiaţii (roentgen);
1934 Principiile fracţionării dozei;
1950... Teleterapia cu cobalt radioactiv (energie de 1 MeV);
1960... Producţia radiaţiilor X de megavoltaj cu ajutorul acceleratorului liniar;
1990... RTE conformaţională tridimensională (3D-CRT);
2000... RTE cu modularea intensităţii (IMRT) şi RTE ghidată imagistic (IGRT)(2).

Bazele fizico-chimice ale acţiunii radiaţiilor

Radiaţiile ionizante sunt fluxuri de particule în mişcare, care au o energie suficient de mare pentru ca, în urma interacţiunii cu materia, să inducă ionizarea atomilor şi a moleculelor din care este compusă aceasta, determinând astfel efecte biologice (atât asupra ţesuturilor sănătoase cât şi a celor tumorale).

Tipuri de radiaţii ionizante

Radiaţiile ionizante utilizate în radioterapie se pot împărţi în două mari categorii: **electromagnetice** şi **corpusculare**.

Radiaţiile electromagnetice (fotonii)

Sunt asemănătoare ca proprietăţi; în funcţie de modul de obţinere, se împart în:

- *radiaţii X* – produse artificial, în *instalaţii speciale* (aparate Röntgen, acceleratoare liniare, betatroane, ciclotroane)
- *radiaţii gamma* (γ) – emise de *elemente radioactive naturale* (Radiu, Radon, Poloniu) sau *artificiale* (izotopi: Cobalt-60 [^{60}Co], Cesiu-137 [^{137}Cs] etc.), în cursul procesului de dezintegrare.

Radiaţiile corpusculare

Radiaţiile corpusculare utilizate în radioterapie sunt electroni, protoni, neutroni şi particule grele încărcate (particule α, mezonii π, ionii grei ai unor elemente precum carbon, neon, argon). Electronii sunt singurii care se folosesc în practica de rutină, restul fiind utilizaţi doar în câteva centre specializate din lume.

Fasciculele de electroni îşi cedează energia rapid, de la pătrunderea în ţesut. Au o profunzime de penetrare relativ redusă (dependentă de energia fasciculului), şi determină ionizări rare, astfel încât sunt utilizate pentru tratamentul leziunilor relativ superficiale. Orice accelerator liniar modern poate produce unul sau două nivele de energie pentru fotoni, şi mai multe pentru electroni.

Protonii, neutronii, particulele grele încărcate au un transfer liniar de energie (eng. *linear energy transfer*, LET: măsoară rata pierderii de energie pe unitatea de lungime a traiectoriei) mare, astfel încât determină ionizări frecvente (1,3).

Bazele biologice ale radioterapiei

A. Interacţiunea radiaţiilor cu materia

În cadrul radioterapiei (RT), radiaţia este administrată în celule sub formă fie de fotoni (*ex*. radiaţii X sau γ), fie de particule (*ex*. protoni, neutroni, electroni).

Radiaţiile X reprezintă tipul de radiaţie cel mai utilizat actual în radioterapie, astfel încât în cele ce urmează ne vom referi în special la acţiunile biologice ale acestora, care însă pot fi extrapolate la toate tipurile de radiaţii ionizante.

Interacţiunea radiaţiilor X cu materia

Radiaţiile X interacţionează cu materia în cadrul mai multor procese diferite. Probabilitatea fiecărui tip de interacţiune depinde de compoziţia materiei şi de energia radiaţiilor X utilizate. Aceste interacţiuni pot determina ca înlăturarea unor fotoni (radiaţii X) din fasciculul în mişcare rapidă, determinând un efect de atenuare care în termeni fizici înseamnă scăderea intensităţii depozitării dozei. Sunt descrise 5 posibile tipuri de interacţiuni ale radiaţiilor X cu materia: 1) schimbarea coerentă a direcţiei fasciculului, 2) efectul fotoelectric, 3) efectul Compton, 4) producerea de perechi de baze/nucleotide, 5) fotodezintegrarea (1,4).

B. Mecanisme şi consecinţe biologice ale acţiunii radiaţiilor ionizante

În oricare dintre formele sale de administrare, RT reprezintă radiaţie ionizantă deoarece energia transferată ţesuturilor este suficientă pentru a determina smulgerea unui (sau mai multor) electroni din câmpul orbital al nucleului unui atom, rezultând electron(i) liber(i) şi un atom (moleculă) ionizat(ă) (încărcată electric). Ambele sunt specii reactive, instabile, agresive, ce vor forma legături chimice cu diverşi atomi sau molecule (inclusiv ADN) (***mecanism direct***) şi/sau vor genera radicali liberi care vor ataca ADN sau alte structuri-cheie celulare (***mecanism indirect***), determinând leziuni radioinduse letale: rupturi ADN uni- sau bicatenare, alterări ale permeabilităţii membranei celulare, ale reticulului endoplasmatic sau ale ribozomilor.

- Deoarece lungimea ADN este relativ redusă (numai 1-4 nm), lezarea sa directă reprezintă un eveniment relativ rar, indus mai ales de către protoni şi neutroni

(radiaţii cu LET înalt), concretizat prin rupturi simple, unicatenare (eng. *single strand breaks*, SSB) sau duble, bicatenare (eng. *double strand breaks*, DSB) ale lanţurilor de ADN.

- Mecanismul indirect de lezare a ADN (indus de radiaţiile X, cu LET redus) este mai frecvent, deoarece 80% din compoziţia celulei este reprezentată de apă. Ionizarea acesteia determină reacţii în lanţ finalizate cu producerea unor intermediari multiplu-reactivi şi apariţia de radicali liberi de oxigen (RLO: hidroxil, anion superoxid, hidrogen peroxid, electroni hidrataţi etc.). Aceste specii înalt reactive au o semiviaţă suficient de lungă ca să interacţioneze cu ADN cromozomial, dar şi cu ARN sau proteinele şi lipidele intracelulare. Cele mai frecvente efecte celulare nocive ale RLO sunt: lezarea ADN; oxidarea acizilor graşi polinesaturaţi la lipide (lipid-peroxidare); oxidarea aminoacizilor la proteine; inactivarea unor enzime specifice prin oxidarea co-factorilor (4).

În concluzie, în afara rupturilor catenare ale ADN, acţiunea radiaţiilor la nivel celular determină şi modificări ale glucidelor şi legăturilor ADN-proteină şi ADN-ADN; în plus, iradierea perturbă funcţii celulare importante, cum ar fi apoptoza, semnalele de transducţie şi sistemul lipid-peroxidazelor.

Dacă leziunile ADN induse de radiaţii sunt reparate cu succes, procesul de proliferare se reia. În caz contrar, celulele sunt distruse prin trei mecanisme:

1. Inducerea apoptozei pe calea intrinsecă (p53-dependentă) sau extrinsecă.
2. Blocarea permanentă a ciclului celular sau diferenţierea terminală.
3. Determinarea de mitoze aberante, rezultând în „catastrofa mitotică" (moartea celulară mitotică) (1,4,5).

C. Radiosensibilitatea

Radiosensibilitatea unui ţesut este proporţională cu numărul celulelor aflate în fazele active ale ciclului de diviziune (în particular faza G2). Din acest motiv, radioterapia acţionează mai eficace împotriva tumorilor cu creştere rapidă, de dimensiuni reduse şi bine oxigenate, dar şi asupra ţesuturilor sănătoase cu rată crescută de multiplicare (ex. piele, mucoasă gastro-intestinală, folicul pilos).

Radiosensibilizarea se referă la creşterea răspunsului clinic a unei tumori prin administrarea unor combinaţii de agenţi (radiosensibilizatori) concomitent cu RT. Aproape toate citostaticele citotoxice – dar nu şi noii agenţi moleculari (terapia biologică ţintită) sau hormonoterapicele – prezintă această capacitate.

Cele mai potente citostatice cu efect de radiosensibilizare sunt antraciclinele, sărurile de platină, posibil taxanii şi gemcitabina.

Chimioterapia (CHT) se poate asocia cu RT în două modalităţi (*secvenţială* şi *concomitentă*), şi poate creşte eficacitatea acesteia prin 3 tipuri de efecte:

- *radiopotenţializare* – împiedicarea reparării leziunilor celulare induse de RT şi reducerea selectării de clone rezistente; aceste mecanisme de interacţiune independente de moartea celulară (eng. *cell-kill independent*) – aditive şi/sau sinergice, sau diferite – urmăresc reducerea apariţiei celulelor rezistente la fiecare

modalitate terapeutică aplicată separat, teoretic fără creşterea paralelă a efectelor toxice ale acestora asupra ţesuturilor normale.

- *radiosensibilizare* – creşterea indicelui terapeutic al RT prin ameliorarea sensibilităţii celulelor hipoxice (cunoscute ca fiind radiorezistente) prin CHT, fracţionare, oxigenare tisulară;
- *cooperare spaţială* – în puncte de atac diferite, local sau la distanţă (*controlul heterotopic*: citostaticul distruge celulele tumorale din afara volumului iradiat), şi respectiv în acelaşi situs, concomitent (*controlul idiotopic*: radiaţiile sterilizează celulele tumorale din focarele „sanctuar", unde citostaticul nu ajunge în cantitate suficientă).

Mecanismul prin care chimioterapia (CHT) ar induce sensibilizarea la RT este încorporarea pirimidinelor halogenate în ADN tumoral, ceea ce ar împiedica repararea injuriilor induse de RT. Studiile experimentale au indicat că numai substituţii succesive la nivelul ADN pot induce acest tip de injurii, astfel că radiosensibilizarea este optimă atunci când agentul sistemic este administrat concomitent cu RT şi/sau timp de mai multe cicluri înaintea RT.

Localizări neoplazice în care asocierea CHT-RT a obţinut rezultate promiţătoare sunt cancerele de col uterin, de sferă ORL, rectale şi anale, gastrice, pancreatice, esofagiene, de vezică urinară, bronho-pulmonare microcelulare (stadii limitate la torace) şi non-microcelulare local avansate.

Administrarea concomitentă a CHT-RT se asociază însă şi cu efecte toxice secundare asupra ţesuturilor normale, mai multe studii demonstrând creşterea morbidităţii fără un beneficiu clinic evident în alte localizări neoplazice (5,6).

Tipuri de radioterapie

În tratamentul tumorilor benigne şi maligne sunt utilizate numeroase tipuri de radiaţii ionizante. În practica clinică, iradierea externă cu fotoni sau electroni este cea mai frecventă formă de radioterapie.

D. Radioterapia externă (RTE, teleterapia)

Reprezintă iradierea unui ţesut cu un fascicul de radiaţie emis de o sursă aflată la o distanţă oarecare de acesta (exterioară bolnavului), administrată ca:

- *radioterapie de contact şi superficială* – radiaţii X de energie mică (40-50, respectiv 50-150 kilo-electron volţi, keV), produse de aparate de tip Chaoul;
- *radioterapie de ortovoltaj (convenţională)* – radiaţii X de energie medie (150-500keV), produse de aparate Röntgen clasice;
- *radioterapie de megavoltaj*:

1. telegammaterapie (^{60}Co, ^{137}Cs) – radiaţii γ de energie înaltă (1,17-1,20 megaelectron-volţi, MeV);
2. accelerator liniar (LINAC) – radiaţii X (4-40 MeV); electroni (6-30MeV).
3. ciclotron – radiaţii corpusculare (protoni, deuteroni, nuclee de heliu etc.).

Aplicaţii clinice

În prezent, în clinică, se folosesc radiaţii de diferite energii în funcţie de profunzimea la care se găseşte volumul-ţintă (tumora).

Deoarece cea mai mare parte a energiei lor este cedată la o profunzime mică, *fasciculele de electroni şi cele de fotoni cu energie joasă (50-150keV) sau medie (125-500keV)* se utilizează în cazul formaţiunilor tumorale localizate superficial (1-6 cm): cancere de piele sau de mucoase, cancere mamare după lumpectomie, adenopatiile loco-regionale superficiale. Controlul profunzimii prin reglarea energiei fasciculului permite diminuarea efectelor secundare (*ex*. evitarea iradierii măduvei spinării).

Principalul tip de radiaţie utilizat în tratamentul tumorilor profunde este reprezentat de *fasciculele de fotoni cu energie înaltă (>1MeV)*, al căror avantaj major este acela că, pe măsură ce energia fascicolului creşte, penetranţa sa este mai mare iar doza la nivelul pielii este mai mică (*skin sparing*)(1,6,7).

ETAPELE PRESCRIERII ŞI PLANIFICĂRII RADIOTERAPIEI

<u>*Evaluare*</u>:

1. Evaluarea clinică şi a extensiei tumorale (stadializarea TNM);
2. Cunoaşterea caracteristicilor patologice ale bolii;
3. Definirea scopurilor terapiei (curativ versus paliativ);
4. Alegerea modalităţii terapeutice adecvate (radioterapie singură sau în asociere concomitentă/secvenţială cu chirurgia, chimioterapia sau ambele);
5. Determinarea dozei optime de iradiere şi a volumului tisular care va fi tratat în funcţie de: localizarea anatomică, tipul histologic, stadiul tumoral (inclusiv gradul potenţial de afectare ganglionară) şi alte caracteristici tumorale, precum şi de structurile anatomice normale radiosensibile prezente în regiunea care va fi iradiată.

<u>*Planificare*</u>:

1. Descrierea modalităţii de administrare a tratamentului;
2. Stabilirea poziţiei de tratament şi a metodei de imobilizare a pacientului;
3. Achiziţia computerizată a imaginilor volumului-ţintă (VT) tumoral cu pacientul în poziţie de tratament
4. Delimitarea pe imaginile computer tomografice a VT și a organelor la risc (de către medic)
5. Prescripția dozei (de către medic)
6. Planificarea tratamentului: alegerea angulației, energiei și colimării fasciculelor de iradiere (de către fizicianul medical)
7. Evaluarea planului de tratament din punct de vedere al iradierii optime a VT și al protecției maximale a organelor la risc (medic + fizician medical)

Administrare:

1. Implementarea planului pe masa de tratament;
2. Verificări: efectuarea de imagini de control, dozimetrie clinică pentru determinarea distribuţiei reale a dozei în volumul-ţintă.
3. Asigurarea reproductibilităţii administrării zilnice a tratamentului.
4. Monitorizarea săptămânală a tratamentului: evaluarea condiţiei generale a pacienţilor, evaluarea toleranţei la terapie (efectele secundare acute), a răspunsului tumoral şi a statusului ţesuturilor normale iradiate;
5. Înregistrarea şi raportarea tratamentului administrat;
6. Asigurarea şi controlul calităţii pe tot parcursul procesului;
7. Evaluarea supravieţuirii generale şi/sau fără semne de boală şi a apariţiei recidivei loco-regionale; urmărirea efectelor secundare tardive.

E. Brahiterapia (curieterapie)

Brahiterapia (gr. *brachys,* distanţă scurtă) este o formă de radioterapie în care sursele de iradiere sunt plasate în interiorul sau în imediata vecinătate a tumorii. În funcţie de modalitatea de plasare a surselor, distingem trei tipuri de brahiterapie:

- *endocavitară/endoluminală:* sursele sunt amplasate în diferite cavităţi sau lumene ale organismului (ex. vagin, uter, trahee, esofag), prin intermediul unor dispozitive special concepute, denumite aplicatoare.
- *interstiţială:* sursele (cel mai frecvent Iridiu-192, 192Ir) sunt ace rigide sau fire flexibile implantate direct în ţesutul tumoral (ex. prostată, sân, sarcoame, tumori ale cavităţii bucale) aranjate după diverse sisteme (ex. Paris [mai avantajos în ceea ce priveşte distribuţia dozei], Manchester).
- *de contact sau de suprafaţă*: sursele (montate într-un mulaj) se aplică direct pe leziune (ex. neoplazii cutanate).

Aplicaţii clinice

Sursele (radionuclizii) frecvent utilizate în brahiterapie emit prin dezintegrare radiaţii γ cu energii cuprinse între 20-30keV (Palladium-103, ^{103}Pd; Iod-125, ^{125}I), 0,38 MeV (^{192}Ir), 0,66-1,17MeV (^{137}Cs, ^{60}Co) şi 3,54 MeV (Ruthenium-106, ^{106}Ru).

Implantele radioactive pot fi permanente (ex. în brahiterapia interstiţială cu ^{125}I a cancerului de prostată) sau temporare (brahiterapia endocavitară/interstiţială); sunt administrate ca metodă unică sau în asociere cu radioterapia externă.

Avantajul brahiterapiei constă în scăderea rapidă a dozei de radiaţii în profunzime (proporţional cu pătratul distanţei de la sursă), astfel încât pot fi administrate doze mai crescute în tumoră decât prin radioterapia externă, protejând **în acelaşi timp organele învecinate. Dezavantajele includ disconfortul** creat de sursele plasate în corpul pacientului, şi faptul că doza administrată în tumoră este relativ heterogenă (7).

Radioterapia metabolică (radioterapia izotopică sistemică)

Utilizează izotopi radioactivi, administraţi intravenos sau prin ingestie orală, pentru terapia tumorilor care prezintă afinitate selectivă de legare a acestora.

dezintegrarea subsecventă a acestor izotopi (şi eliberarea de radiaţii) determină efectele clinice terapeutice scontate.

Aplicaţii clinice

Cele mai frecvente exemple de terapie izotopică includ administrarea orală de I-131 (^{131}I) în cancerele tiroidiene diferenţiate şi hipertiroidii, administrarea intravenoasă de Stronţiu-89 (^{89}Sr) pentru metastazele osoase din cancerul de prostată, sau cea de Fosfor-32 (^{32}P) în *policitemia vera* (8).

F. Radioterapia metabolică (radioterapia izotopică sistemică)

Utilizează izotopi radioactivi, administraţi intravenos sau prin ingestie orală, pentru terapia tumorilor care prezintă afinitate selectivă de legare a acestora. Dezintegrarea subsecventă a acestor izotopi (şi eliberarea de radiaţii) determină efectele clinice terapeutice scontate.

Aplicaţii clinice

Cele mai frecvente exemple de terapie izotopică includ administrarea orală de Iod-131 (^{131}I) în cancerele tiroidiene diferenţiate şi a hipertiroidii, administrarea intravenoasă de Stronţiu-89 (^{89}Sr) pentru metastazele osoase din cancerul de prostată, sau cea de Fosfor-32 (^{32}P) în *policitemia vera* (8).

Scopurile şi rezultatele radioterapiei

G. Indicaţia şi intenţia terapeutică

Radioterapia este un tratament indicat pentru controlul loco-regional al bolii neoplazice (sau simptomelor acesteia), al cărui scop trebuie definit de la bun început, ca fiind:

- ***Curativ*** – pentru a maximaliza şansa de control tumoral, fără a determina efecte secundare inacceptabile (un anumit grad de toxicitate, deşi indezirabil, poate fi totuşi asumat).
- RT este frecvent utilizată cu intenţie curativă pentru tumorile maligne localizate; decizia de a utiliza fie chirurgia, fie RT, sau ambele, implică factori care depind de tumoră (*ex*. rezecabilă fără un compromis serios al funcţiei de organ?) şi de pacient (*ex*. bun candidat pentru intervenţia chirurgicală?). RT poate contribui la vindecarea pacienţilor şi când este utilizată ca adjuvanţă, atunci când riscul de recidivă după chirurgia curativă (radicală sau conservatorie) este crescut (tumori mari, cu invazie ganglionară).
- ***Paliativ*** – în absenţa speranţei de vindecare sau supravieţuire pe termen lung, tratamentul se va concentra pe combaterea simptomelor sau a unor condiţii independente care pot afecta calitatea vieţii sau posibilitatea de autoîngrijire a pacientului (*ex*. metastaze osoase dureroase şi/sau cu risc de fractură). În tratamentul paliativ nu sunt acceptate efecte secundare majore.
- Uneori, în paliaţia tumorilor solide sunt necesare doze crescute de iradiere (75-80% din cele curative) pentru ameliorarea simptomelor (*ex*. hemoragii la nivelul colului uterin, limfoame, mielom multiplu) sau obţinerea controlului tumorii/citoreducţiei şi unei supravieţuiri mai lungi, însă acestea din urmă nu reprezintă scopul principal al terapiei (6,9).

H. Locul radioterapiei în tratamentul multimodal al cancerului

Radioterapia singură

Cele mai frecvente indicaţii ale RT ca tratament unic (în anumite situaţii clinice şi stadii de boală) sunt: cancerele incipiente ale sferei ORL, cancerele cutanate (cu excepția melanomului malign).

Radioterapia preoperatorie (neoadjuvantă)

Avantajele teoretice ale RT preoperatorii sunt:

- sterilizarea celulelor tumorale de la periferia tumorii, cele mai susceptibile de a fi dislocate/însămânţate local şi/sau diseminate la distanţă cu ocazia intervenţiei chirurgicale.
- reducerea de volum a unor tumori voluminoase, pentru a permite o rezecţie radicală iniţial imposibilă, sau o rezecţie mai conservatoare, cu prezervarea funcţiei de organ.

Dezavantajele RT preoperatorii sunt:

- modificarea extensiei reale a tumorii sub aspect anatomo-patologic şi aprecierea mai dificilă a factorilor prognostici, deoarece pacientul este iradiat înaintea unei stadializări posibile la momentul explorării chirurgicale.
- creşterea riscului complicaţiilor postoperatorii: întârzierea cicatrizării plăgilor, fibroza, limforagie postradică (este demonstrat însă că o doză preoperatorie de 40-45Gy nu împiedică mult gestul chirurgical, deşi poate implica întârzierea cicatrizării); dacă intervalul de timp între RT şi chirurgie depăşeşte 2 luni, modificările vasculare (fibroza postradică) sunt definitive (10).

Radioterapia postoperatorie (adjuvantă)

Avantajele teoretice ale RT postoperatorii sunt:

- indicaţie mai precisă, în funcţie de datele obţinute în urma explorării chirurgicale şi morfopatologice (exclude unui grup de pacienţi ce nu ar prezenta un beneficiu datorită absenţei radiosensibilităţii tumorii, sau chiar a indicaţiei de RT postoperatorie în sine);
- volum tumoral de iradiat mai bine definit prin descrierea chirurgicală şi uneori de către unele repere intraoperatorii (clipsuri metalice);
- se poate administra după cicatrizarea plăgii.

Dezavantajele RT postoperatorii sunt:

- absenţa efectului asupra însămânţării celulelor maligne cu ocazia gestului chirurgical;
- alterarea vascularizaţiei tumorale şi creşterea riscului de radiorezistenţă;
- creşterea riscului complicaţiilor postradioterapie pelvină şi abdominală (alterări sclerotice cicatriciale cu blocarea circulaţiei venoase şi limfatice; tulburări de tranzit/ocluzie intestinală pe bridă) (10).

Radioterapia intraoperatorie

Radioterapia intraoperatorie constă în iradierea patului tumoral imediat după rezecția tumorii, în timpul intervenției chirurgicale. Necesită un echipament particular

– accelerator linear mobil in cazul iradierii cu electroni sau sursă mobilă de radiații X cu energie mică. Reprezintă o opțiune de iradiere a patului tumoral în cancerul mamar operat conservator.

Radio-chimioterapia

Asocierea chimio-radioterapiei în tumorile solide poate fi:

- ***secvențială*** (creşte atât controlul local, cât şi cel sistemic): neoplasm mamar, tumori pediatrice, limfoame etc.
- ***concomitentă*** (creşte radiosensibilitatea tumorală): cancerele loco-regional avansate de sferă ORL, cancerul de col uterin, cancerul rectal, anal, vezical, bronho-pulmonar etc.

I. Evaluarea răspunsului la terapie (radio-sensibilitate/curabilitate)

Eficacitatea distrugerii celulare induse de radiaţii nu este în relaţie directă cu rata de regresie tumorală datorită heterogenicităţii cinetice a subpopulaţiilor tumorale. Ca atare, diminuarea (sau nu) a diametrelor tumorale în timpul sau după terminarea RT nu este întotdeauna un indicator fidel al răspunsului.

Termenul de *radiosensibilitate* semnifică sensibilitatea nativă a celulelor la RT.

Radioresponsivitatea desemnează efectul de regresie clinică rapidă a tumorii după doze moderate de RT; aceasta poate fi în funcţie de radiosensibilitatea celulelor, dar şi de cinetica tumorală (existenţa relaţiei dintre rata de proliferare şi răspunsul ţesuturilor tumorale la radioterapie).

Radiocurabilitatea presupune existenţa unei relaţii tumoră-ţesut normal care să permită aplicarea unor doze curative de RT fără a determina leziuni importante ale ţesuturilor normale (*ex*. boala Hodgkin şi seminoamele testiculare faţă de cancerele de laringe, col uterin, sân sau prostată).

Doza necesară pentru controlul clinic al unei tumori este considerată cea care va obţine în 90% din cazuri sterilizarea definitivă a tumorii. Aceasta este stabilită de către medicul radioterapeut în funcţie de mai mulţi factori, dintre care cei mai importanţi sunt:

- *Tipul histologic*, *gradul de diferenţiere (G)*: determină radiosensibilitatea intrinsecă a ţesuturilor – diversele tipuri histologice tumorale răspund în general în mod diferit la RT, iar cu cât tumora este mai nediferenţiată cu atât doza utilă necesară va fi mai scăzută, şi invers – ceea ce va modifica implicit dozele de iradiere administrate cu intenţie curativă (Tabelul 1);
- *Aspectul macroscopic*: leziunile vegetante răspund la doze mai reduse decât tumorile infiltrative sau ulcerate;
- *Volumul tumoral*, *nivelul de oxigenare tisulară*: cu cât formaţiunea este mai voluminoasă (şi/sau respectiv mai slab oxigenată), cu atât doza tumoricidă necesară este mai mare, chiar pentru tumori cu aceeaşi origine histologică;
- *Organele critice*: prezenţa în apropierea tumorii a unor organe mai sensibile la acţiunea radiaţiilor decât aceasta limitează dozele aplicate (11).

Unităţi De Măsură În Radioterapie

Cantitatea de energie cedată de către un fascicul de radiaţie unui ţesut se apreciază prin calculul *dozei absorbite*, care reprezintă cantitatea de energie absorbită de unitatea de masă, şi este măsurată în unitatea denumită **Gray** (1Gy=1Joule/Kg sau $2x10^{14}$ ionizări/gram apă). Vechea unitate de măsură denumită **rad** este echivalentă cu 1 centigray (cGy).

Tabelul 1. Doze de iradiere necesare pentru sterilizarea în 90% din cazuri a tumorilor

Tip histologic	**Doza medie de control tumoral (Gy)**
Leucemii acute	15-25
Boala Hodgkin	25-35
Seminoame	25-35
Limfoame maligne non-Hodgkin	35-45
Carcinoame bronho-pulmonare microcelulare, sarcoame Ewing	50-60
Carcinoame epidermoide cutanate, de sferă ORL, genitale, uroteliale etc.	50-75
Carcinoame bronho-pulmonare non-microcelulare	65-70
Adenocarcinoame (endometru, sân, tub digestiv, glande endocrine)	50-80
Sarcoame de părţi moi şi osteosarcoame	55-80
Glioblastoame	60-80
Melanoame maligne	60-85

Din nefericire, rezultatele RT în termenii controlului local pe termen lung sunt uneori dezamăgitoare, chiar în ciuda unei reputaţii de relativă radiosensibilitate a neoplaziei respective (*ex*. tumorile cerebrale, cancerul esofagian, cancerul pulmonar microcelular). Pe de altă parte, se pot obţine ocazional sterilizări locale şi în tumorile considerate radiorezistente (adenocarcinoamele digestive, cancerele bronşice non-microcelulare, glioblastoamele, sarcoamele adultului, melanomul, tumorile testiculare nonseminomatoase), chiar şi atunci când iradierea este administrată în scop paliativ.

J. Efectele secundare ale radioterapiei

Ţesuturile organismului sunt structuri complexe alcătuite din mai multe tipuri de celule interdependente din punct de vedere funcţional, al căror număr este menţinut relativ constant prin intermediul unor mecanisme complexe care reglează moartea şi regenerarea celulară. Sensibilitatea unui ţesut la iradiere depinde de histoarhitectonie, cinetica celulară şi gradul său de diferenţiere. În funcţie de aceşti parametri, ţesuturile se clasifică în trei categorii:

- Ţesuturi de clasă I – leziunile lor produc moartea sau sechele severe;
- Ţesuturi de clasă II – asociate cu morbiditate moderată;
- Ţesuturi de clasă III – leziunile sunt rapid reparate, sechelele fiind minime.

Probabilitatea de distrugere a unui ţesut (normal sau tumoral) creşte odată cu doza aplicată, iar pentru doze egale radiosensibilitatea unui ţesut şi efectele secundare

variază în funcţie de tipurile celulare din care este format acesta. Celulele tumorale radiosensibile sunt (teoretic) distruse la doze mai mici decât cele normale, datorită ratei de multiplicare crescute şi ineficienţei mijloacelor de reparare celulară. Toleranţa la iradiere a ţesuturilor normale se defineşte ca doza de radiaţie care determină o probabilitate acceptabilă a complicaţiilor terapiei, şi depinde de proprietăţile cinetice ale celulelor (refacere rapidă sau lentă).

Rezultatele RT depind de *indexul terapeutic* (diferenţa dintre efectul letal al radiaţiei la nivelul tumorii şi toleranţa tisulară normală, adică diferenţa dintre probabilitatea de control a tumorii şi complicaţiile terapiei).

Cronologic, în funcţie de momentul în care acestea devin manifeste, efectele secundare ale RT au fost împărţite în: **acute** (în timpul tratamentului şi în prima lună ulterior), **subacute** (1-6 luni după tratament) sau **tardive** (luni-ani)(12).

Efectele secundare acute

Efectele acute apar în timpul iradierii sau imediat după tratament, în special prin afectarea ţesuturilor cu multiplicare rapidă: epiderm şi fanere (radiodermită, alopecie), mucoasa oro-faringiană (mucozită) sau cea digestivă (diaree, dureri abdominale, vărsături), măduva hematopoietică (anemie, neutropenie, trombopenie sau pancitopenie) (Tabel 2). Deşi în prezent, prin utilizarea noilor mijloace de RT, reacţiile acute cutanate şi mucoase sunt mai rare şi mai puţin severe, în multe cazuri vindecarea lor este incompletă, fiind urmate de sechele permanente. Două efecte secundare (relativ frecvente) ale RT nu survin conform modelului asociat distrucţiei celulare: greţurile şi astenia.

Exemple:

Radio-dermita/mucozita. Apar ca urmare a distrugerii celulelor din stratul bazal al epidermului şi/sau mucoasei aero-digestive, începând din săptămâna a doua de iradiere. Se manifestă clinic prin eritem, edem, ulceraţii acoperite de membrane (care determină durere), şi chiar necroză (rar, în cazul unor erori medicale), interferând de obicei cu activitatea şi nutriţia pacientului. Efectele mucozitei pot fi amplificate prin suprainfecţii fungice (*Candida albicans*) sau bacteriene. Tratamentul acestei complicaţii este dificil şi trebuie asociat unei igiene corespunzătoare a pielii şi mucoaselor iradiate.

Alopecia. Apare întotdeauna la nivelul zonei iradiate, de obicei în timpul primelor săptămâni de iradiere, şi este definitivă.

Inflamaţia glandelor salivare. În timpul terapiei pot apărea sialadenite sau parotidite radice, care se remit în câteva zile (însă se pot solda cu xerostomie). Pot fi tratate cu aspirină sau antiinflamatoare nesteroidiene.

Disgeuzia. Tulburările sau pierderea completă/parţială a percepţiei gustului alimentelor apare ca urmare a distrugerii papilelor gustative linguale. Se remite spontan după o lună de la încetarea tratamentului, prin regenerarea celulelor gustative.

Esofagita acută. Apare consecutiv iradierii mediastinului cu doze mai mari de 50 Gy, mai ales în cazul asocierii chimioterapiei. Debutează la două săptămâni de la debutul iradierii, prin dureri retrosternale, pirozis, disfagie progresivă. Opţiunile terapeutice sunt limitate şi constă în administrare de sucralfat, blocante H_2, omeprazol, antiacide şi metoclopramid.

Tabelul 2. Efectele secundare acute ale radioterapiei şi tratamentul acestora (1,6,12)

Ţesut normal	Efecte acute	Simptome şi semne	Tratament
Piele/fanere	Eritem Descuamare uscată/ umedă Epilare	eritem prurit durere	talc steroizi topici antibiotice topice (suprainfecţii)
Mucoasa oro-faringiană	Mucozită Disgeuzie	odinofagie, disfagie hipersecreţie halitoză (suprainfecţii)	igiena orală xilocaină gel, analgezice antibiotice
Esofag	Esofagită	disfagie odinofagie	xilocaină, analgezice antibiotice
Plămân	Pneumonită	tuse dispnee durere pleurală	observaţie oxigenoterapie şi corticosteroizi în cazuri grave
Intestin	Gastroenterită	greţuri, vărsături crampe, diaree	antiemetice, dieta antidiareice, dieta
Vezica urinară	Cistită	disurie, polakiurie	analgezice locale
Rect	Proctită	tenesme	anticonstipante analgezice
Măduvă osoasă	(Pan)citopenie	astenie hemoragii neutropenie febrilă	transfuzii reducerea timpului şi volumului de iradiere

Efectele secundare subacute şi tardive

Efectele intermediare **şi tardive survin** la câteva săptămâni (în general în primele 3 luni) şi respectiv după 6 luni până la 15-20 de ani după iradiere – în relaţie cu doza totală de radiaţii primită, modul de fracţionare şi volumul tisular iradiat – şi sunt în general permanente. Se datorează distrugerii celulelor funcţionale cu multiplicare lentă, patogenia acestor modificări pornind de la alterările stromei conjunctivo-vasculare, urmate de perturbări trofice şi scăderea numărului celulelor parenchimatoase (funcţionale), care vor fi înlocuite cu ţesut conjunctiv fibros. Urmează unor reacţii acute/ subacute specifice fiecărui organ sau ţesut, uneori lipsite de simptomatologie clinică, şi se manifestă prin necroză, fibroză, ulceraţie, formare de fistule sau insuficienţe de organ (Tabelul 3). Tratamentele disponibile pentru complicaţiile tardive postradice sunt puţin eficace.

Sechelele pe termen lung după RT sunt mai severe la copil şi se manifestă prin tulburări de creştere care au la bază modificări osoase, cartilaginoase, endocrine şi ale sistemului nervos central.

O clasă particulară de efecte tardive sunt cele mutagene, teratogene şi/sau cancerigene, RT fiind încriminată în producerea unor cancere secundare ce survin după un interval liber lung (10-15 ani) de la iradiere: leucemii acute, mielodisplazii, limfoame, sarcoame sau alte tumori solide (13).

Exemple:

Xerostomia. Este urmarea iradierii glandelor salivare, în special a glandei parotide, şi se manifestă prin secreţia unei salive vâscoase, aderente. Tratamentul constă în prevenirea suprainfecţiilor fungice sau bacteriene, administrarea preparatelor de „salivă artificială" (Salivart®, Xero-LubeMoi-stir®) şi substanţelor stimulante ale glandelor salivare (bromhexin, pilocarpină).

Osteoradionecroza. Este o complicaţie severă, care apare după trei luni de la terminarea tratamentului, datorită tulburărilor de vascularizaţie ale osului iradiat. Se manifestă prin durere, eritem şi edem local iar diagnosticul se precizează imagistic.

Fibroza articulaţiei temporo-mandibulare. Fibroza muşchilor masticatori se manifestă prin trismus de diferite grade. Nu există un tratament eficient, dar exerciţiile de întindere a masticatorilor pot preveni această complicaţie.

Pneumonita de iradiere. Se manifestă ca un proces pneumonic (febră, tuse cu expectoraţie, dispnee şi hemoptizie), în absenţa unui proces infecţios (ce se poate însă asocia ulterior). Poate apărea la 1-3 luni după RT, în funcţie de volumul pulmonar iradiat cu doze mai mari de 20 Gy; probabilitatea de apariţie este mai mare în cazul asocierii concomitente a chimioterapiei. Tratamentul constă în administrarea de corticosteroizi şi antibiotice pentru prevenirea suprainfecţiei bacteriene.

Stricturile esofagiene. Reprezintă remanieri fibroase ale leziunilor de esofagită acută, ce apar la peste 6 luni de la tratament. Tratamentul se adresează cazurilor severe şi constă în dilatarea endoscopică, cu sau fără stent.

Fibroza pulmonară. Se dezvoltă insidios la nivelul volumului pulmonar iradiat, devenind manifestă clinic după 1-2 ani de evoluţie. Simptomatologia este proporţională cu extinderea fibrozei și funcția pulmonară preexistentă radioterapiei. Nu există un tratament specific, deosebit de importantă fiind evitarea suprainfecţiilor (14).

Tabelul 3. Efectele intermediare şi tardive ale radioterapiei. Organe critice (la risc) (14).

Ţesut normal	**Efecte acute**	**Doza maximă tolerată (Gy)**
Ochi (cristalin)	Cataractă	10
Plămân	Pneumonită/ fibroză	17
Rinichi	Nefrită	25
Ficat	Hepatită	30
Glande salivare	Xerostomie	32
Cord	Pericardită	40
Intestin subţire	Stricturi	45
Măduva spinării	Paralizie	50
Creier	Necroză	50
Ochi (retină)	Retinopatie	50
Esofag	Strictură	55
Mandibulă	Osteoradionecroză	60

Asocierea radioterapiei cu chimioterapia (mai ales concomitentă) creşte întotdeauna riscul complicaţiilor precoce şi tardive. De asemenea, efectele secundare ale RT (în particular cele digestive) apar cu o frecvenţă mai mare dacă pacientul a suferit una sau mai multe intervenţii chirurgicale anterioare.

Organizarea serviciilor de radioterapie

Serviciile de radioterapie sunt centre specializate, care au în structură saloane cu paturi, cabinete pentru consultaţii clinice şi spaţii special amenajate în care sunt amplasate aparatele de radioterapie. Aceste instalaţii sunt montate în încăperi construite în funcţie de caracteristicile surselor de radiaţii, astfel încât acestea să nu se poată răspândi în afara lor. Sunt considerate zone controlate, aflate sub incidenţa unor legi speciale şi sub supravegherea autorităţilor de control în domeniul energiei nucleare.

În aceste incinte nu pot lucra decât medici radioterapeuţi, fizicieni medicali şi asistenţi operatori special pregătiţi în domeniul radioterapiei şi radioprotecţiei. Personalul este considerat expus profesional la radiaţii ionizante, iar doza de radiaţie la care este expus este măsurată lunar cu ajutorul unor fotodozimetre individuale, pentru a se putea evita depăşirea limitelor admise (15).

Rezumat

Radioterapia (RT) este disciplina specializată în utilizarea radiaţiilor în scopuri terapeutice, ca modalitate de control loco-regional al cancerului **(şi altor boli non-maligne).**

Principiul de bază al RT este administrarea unei doză tumoricide de radiaţii într-un volum-ţintă foarte bine precizat, protejând ţesuturile normale adiacente tumorii.

RT este utilizată la mai mult de 50% din pacienţii cu cancer, fie ca tratament definitiv sau (neo)adjuvant, în asociere cu chimioterapia sau/şi chirurgia, în scop curativ, pentru conservarea organului, sau ca paliaţie a unor simptome.

Leziunile directe/indirecte ale ADN, în special rupturile dublu-catenare (DSB) sunt considerate forma dominantă de distrugere celulară indusă de radiaţii.

Efectele secundare ale tratamentului (în special cele tardive) pot fi severe şi necesită o supraveghere atentă pe termen lung.

Brahiterapia (Curieterapie) şi noile modalităţi tehnice (RT conformaţională, IMRT, IGRT, RT cu protoni) permit utilizarea unor doze mari de radiaţii cu protecţia crescută a ţesuturilor sănătoase, cu efecte radiobiologice şi clinice pozitive.

Procesul de planificare a tratamentului şi controlul calităţii sunt esenţiale pentru siguranţa şi eficacitatea RT.

Bibliografie

1. Morgan MA, Ten Haken RK, Laurence TS. Essential of radiation therapy. In DeVita Jr. Lawrence TS, Rosenberg SA.(eds) *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology*. 10th edition. Wolters Kluwer 2015: 136-157.

2. Principles of radiation oncology. in Cassity J, Bisset D, Spence RAJ, Payne M, Morris-Stiff G. (eds) *Oxford Handbook of Oncology* . 4th edition Oxford University Press 2015: 49-82.
3. Pecorino L. Principles of conventional cancer therapies. in Pecorino L ed *Molecular biology of cancer-mechanisms, targets, and therapeutics*..4th edition Oxford 2016: 13-15.
4. Harding SM, Hill PR, Bristow RG. Molecular and cellular basis of radiotherapy. In Tannock I, Hill R, Bristow R, Harrington (eds). *The basic sience of onclogy*. 5th edition, McGraw Hill 2013: 333-356.
5. Hill RP, Bristow RG. Tumor and normal tissue response to radiotherapy. In Tannock I, Hill R, Bristow R, Harrington (eds) *The basic sience of onclogy*. 5th edition, McGraw Hill 2013: 357-3926.
6. Elaine Zeman M, Schreiber EC, Tepper JE. Basics of radiation therapy. In Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE.eds *Abeloff's Clinical Oncology*. Elsevier Saunders. 2014: 393-422.
7. Dyk P, Robinson CG, Bradley JD, Roti, JR, Mutic S. Principles and practice of radiation therapy. In Govindan R, Morgensztern D eds. *The Washington manual of oncology*. Third edition.Wolters Kluwer 2015: 35-50.
8. Tobias J, Hochhauser D. eds *Cancer and its management*.Wiley Blackwell 2015: 60-80.
9. Lee SP. Radiation oncology. In Casciato DA,Territo MC. eds. *Manual of clinical oncology*. 7th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2012: 37-52.
10. Pollock J. Basic principles of radiation oncology. In Abraham J, Gulley JL, Allegra CJ. Eds. *The Betheda Handbook of Clinical Oncology.* 3 th edition, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins,2010: 54-558.
11. Kacso G. Principiile şi indicaţiile radioterapiei. In Nagy V, ed. *Principii de cancerologie generală*. Curs pentru studenţi. Cluj-Napoca: Editura Medicală Universitară Iuliu Haţieganu, 2007: 106-117.
12. Kinsella TJ, Sohn J, Wessels B. Principles of radiation oncology. In Chang AE, ed. *Oncology - an evidence-based approach*. New York: Springer, 2006: 41-57.
13. Wilson PF, Bedford JS. Radiobiologic principles. In Hope RT, Phillips TL, Roach III M. eds. Leibel and Philips, eds. *Textbook of Radiaition Oncology*. Elsevier Sanders 2010: 3-30.
14. Friedman DL, Constine LS. Late effects of cancer treatemnt. in Haplperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE. eds. *Pediatric Radiation Therapy*.5th edition, Wolters Kluwer Lippincott &Wilkins 2011: 353-396.
15. Hansen EK, Roach III M. eds. *Hanbook of evidence-based radiation oncology*. Springer 2007: 493-495.
16. Xenia Bacinschi, Mihai-Teodor Georgescu. Bazele radioterapiei. Oncologie generală, manual universitar. București, 2019.

CAPITOLUL

X

PRINCIPIILE ŞI INDICAŢIILE CHIMIOTERAPIEI ANTINEOPLAZICE

Lucian Miron, Nadejda Corobcean

Tratamentele sistemice ce pot afecta supravieţuirea celulelor canceroase din întregul organism, includ actual citostaticele citotoxice (chimioterapia), agenţii hormonali (hormonoterapia), agenţii moleculari ţintiţi (terapiile biologice), şi imunoterapia.

Chimioterapia reprezintă tratamentul sistemic medicamentos al cancerului care se bazează pe utilizarea unor substanţe care interferă cu metabolismul şi ciclul celular, determinând moartea celulei.

Începuturile chimioterapiei

Termenul a fost introdus la începutul secolului XX de către Erlich, care observă că unele coloraţii histologice se concentrau selectiv în microorganisme, şi avansează ideea că această proprietate ar putea fi utilă terapeutic ca toxină antibacteriană.

Iniţial, în oncologie, chimioterapia a fost tratamentul de elecţie al metastazelor. Prima clasă de chimioterapice, agenţii alchilanţi, a apărut consecutiv observaţiei că gazul toxic *azot iperită* (utilizat ca armă de luptă în primul război mondial) determină modificări ale ţesutului limfoid şi scăderea globulelor albe, ca şi alte efecte. În 1942, la Universitatea Yale, Goodman şi Gilmandar au introdus nitrogen muştarul (un derivat de azot iperită) în tratamentul limfoamelor maligne non-hodgkiniene avansate. Răspunsul spectaculos al acestora, şi dezvoltarea antifolaţilor de către Sidney Farber în tratamentul leucemiei la copil la mijlocul anilor 1940 au deschis era chimioterapiei „moderne”.

Scopul principal al tratamentelor cu agenţi chimioterapici este de a preveni ca celulele canceroase să se multiplice, să invadeze, să metastazeze şi în final să ucidă gazda. Majoritatea citostaticelor îşi exercită efectele asupra proliferării celulare şi creşterii tumorale. Chimioterapia cancerului se bazează pe principiul *toxicităţii selective*, conform căruia o substanţă anti-tumorală ucide selectiv celulele maligne, fără a afecta celulele normale, însă acest principiu nu este respectat în totalitate de nici unul dintre citostaticele citotoxice disponibile până în prezent (1). Deoarece multiplicarea celulară este o caracteristică a majorităţii celulelor normale şi canceroase, citostaticele îşi exercită efectele toxice asupra tuturor celulelor cu o rată rapidă de diviziune, inclusiv măduva osoasă, celulele germinale sau celulele mucoaselor. O caracteristică esenţială a chimioterapiei clasice este de fapt *absenţa* specificităţii absolute asupra celulei maligne (2).

I. Clasificarea citostaticelor

Agenţii chimioterapici pot fi clasificaţi după următoarele criterii:

- proprietăţile chimice sau mecanismul de acţiune;
- sursa (*ex*. produse naturale sau de sinteză);
- mecanismul diviziunii celulare.

A.Clasificarea citostaticelor după sursă şi mecanismul de acţiune

În funcţie de modul de obţinere, de mecanismul de acţiune şi de structura lor biochimică, agenţii chimioterapici sunt împărţiţi în mai multe clase (tabelul 1).

Tabelul 1. Clasificarea citostaticelor utilizate actual în oncologie (3)

1. Agenţi alchilanţi	
- *Nitrogen muştari*	Mecloretamina, Clorambucil, Melfalan, Estramustin, Bendamustin Ciclofosfamida, Ifosfamida
- *Aziridine*	Trietilenthiofosfamidă (Thiotepa)
- *Alchilsulfonaţi*	Busulfan
- *Triazene*	Dacarbazină (DTIC), Temozolamid
- *Derivaţi de nitrozuree*	Carmustin, Lomustin, Streptozotocin
- *Săruri metalice*	Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin, Satraplatin, Picoplatin
- Altele	Trabectedin
2. Antimetaboliţi	
- *Antagonişti de acid folic*	Metotrexat, Ralitrexed, Pemetrexed, Edatrexat, Piritrexim, Pralatrexed,
- *Analogi purinici*	6-Tioguanina, 6-Mercaptopurina, Azatioprina, Allopurinol, Fludarabin
- *Analogi adenozinici*	Cladribină, Pentostatin
- *Analogi pirimidinici*	Gemcitabină,Citarabină, 5-Azacitidină,
- *Fluoropirimidine*	5-Fluorouracil, Uracil-ftorafur, Capecitabină, Trifluridina-tipiracil
- *Uree substituită*	Hidroxiuree
3. Produşi naturali	
***A)*. Antibiotice antineoplazice**	
- *Antibiotice ce interferă cu transcripţia*	Dactinomicina (Actinomicina D), Mitoxantron
- *Antracicline şi analogii antraciclinelor*	Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Amrubicin, Valrubicin, Mitoxantron
- *Antibiotice cu acţiune parţial alchilantă*	Mitomicina C
- *Antibiotice radiomimetice*	Bleomicina

B). Inhibitori de topoizomerază

- *Inhibitori de topoizomerază I* - derivaţi de Camptothecin — Irinotecan, Topotecan
- *Inhibitori de topoizomerază II* - derivaţi din epipodofilotoxină — Etoposid, Teniposid
  - antracicline

C). Compuşi cu acţiune pe microtubulii fusului de diviziune

- *Inhibitorii mitotici* - alcaloizi de Vinca — Vincristină, Vinblastină, Vindesină, Vinorelbină Ixabepilone, Eribulin
- *Stabilizatori ai polimerilor microtubulari* - taxani — Paclitaxel, Docetaxel, Cabazitaxel

D). Enzime, retinoizi şi agenţi anti-tumorali diverşi

- L-Asparaginază; Glucarpidaza, Isotretionoin, Bexaroten; Hexametilmelamină; Mitotan (Op'-DDP); Procarbazină

I. Agenţi alchilanţi

Agenţii alkilanţi sunt un grup divers de compuşi chimic capabili să formeze legături moleculare cu acizii nucleici, proteine şi numerose alte molecule cu greutate mică.

Aceşti compuşi sunt electronofili (avizi de electroni) sau generează radicali electronofili *in vivo* ce se leagă covalent de regiunile moleculare încărcate pozitiv. Aceste molecule polarizate pot interacţiona cu regiunile bogate în electroni ale majorităţii moleculelor celulare, inclusiv cu bazele ADN, şi formează astfel monoadducţi sau punţi (*crosslinks*) între două catene/puncte ale unei catene de ADN.

Agenţii alkilanţi prezintă capacitatea de a forma compuşi ataşaţi de ADN (aducţi ADN) prin legături covalente prin intermediul unei grupări *alkil*. Obişnuit, agenţii alkilanţi ţintesc poziţia N7 a rezidurilor de guanină (ex. clorambucil). Agenţii alkilanţi bifuncţionali (compuşi cu 2 grupări reactive, ex. ciclofosfamida) formează legături intra- şi intercatenare încrucişate în molecula ADN alterându-i structura dublu-heliocoidală, previne separarea lanţurilor de ADN şi interferă cu replicarea ADN. Agenţii bifuncţionali sunt mai eficace ca cei monofuncţionali. Efectul citotoxic apare datorită interacţiunii dintre radicalii electronofilici şi ADN prin reacţii de substituţie, legături intercatenare sau rupturi catenare, în final cu inhibarea sau replicarea neadecvată, alterarea informaţiei codate în ADN şi moartea celulei.

Alchilanţii (Tabelul 2) acţionează asupra celulelor aflate în toate fazele ciclului celular, inclusiv în faza G0 (3).

Tabelul 2. Agenţii alkilanţi: indicaţii, farmacocinetică, toxicitate

Nitrogen muştarii	Indicaţii	Farmaco-cinetică	Toxicităţi	Observaţii
Meclor-etamina	LH		Greaţă, vărsături, mielosupresie	Precursor pentru alţi derivaţi mustar
Clorambucil	Leucemie limfatică cronică Mielom multiplu	Absorbţie variabilă în TGI; Administrare orală - 0,1-0,2 mg/kgc, 3-6 săptămâni. Excreţia urinară = 50% după 24 h	Mielosupresie, toxicitate digestivă şi hepatică, tulburări neurologie	Administrare orală cu ajustare în funcţie de răspuns terapeutic şi de descreşterea globulelor albe; administrarea ulterioară se face de 2 ori pe săptămână sau lunar.
Melfalan	Mielom multiplu Melanom malign Cancer ovarian Cancer mamar (adjuvanţă) Sarcoame	Excreţia urinară 13% dupa 24 h	Greaţă, vărsături, neutropenie şi trombocito-penie, Nadir = la 2-3 săptămâni de la tratament	Teratogenitate şi carcinogenicitate asemănătoare cu ale azot muştarului. Tratament special cu Melfalan se aplică în perfuzie de membru izolat în melanomul malign metastatic al extemităţilor
Ciclo-fosfamida	LMHN Leucemie Cancer mamar CBPM (LII)	Metabolizată hepatic (citocromul P-450) în două componente active: 4-hidroxi-ciclofosfamida şi aldofosfamida	Atrofie gonadică, mielosupresie, toxicitate hepatică, greaţă, vărsături, alopecie, letargie.	Administrare i.v. sau p.o.; excreţie urinară

Ifosfamida	LMNH Sarcoame Tumori non-seminomatoase germinale (LII) Cancer mamar Neoplasm osos CBPNM Tratamentele high dose (transplant medular)	Analog structural al CTX, necesită activare hepatică. Excreţie urinară 15% in 24 h	Efecte adverse similare CTX. Toxicitate urologică importantă Doze crescute determină somnolenţă, letargie şi confuzie (encefalopatia la Ifosfamidă).	Pentru a preveni toxicitatea vezicală, se va administra o bună hidratare (2 l/zi), la care se asociază Mesna, un compus sulfhidril ce se leagă activ de acroleină şi asigură uroprotecţie.
Alkilsulfonaţi	**Indicaţii**	**Farmaco-cinetică**	**Toxicităţi**	**Observaţii**
Busulfan	Transplant de măduvă (LMC)	Timp de injumătăţire: 2,5 h	Fibroză pulmonară, trombo-citopenie, hiper-pigmentare	Administrare orală sau parenterală.
Aziridine	**Indicaţii**	**Farmaco-cinetică**	**Toxicităţi**	**Observaţii**
Thio-Tepa	Cancer mamar Cancer ovarian N. căi biliare Transplant medular	Excretia urinara 25% dupa 24 h	Mielosupresia	Leucopenie (nadir la 2 sapt.) Trombocitopenie (nadir la 3 săpt.)
Nitrozuree	**Indicaţii**	**Farmaco-cinetică**	**Toxicităţi**	**Observaţii**
Carmustina (BCNU)	Glioblastom Astrocitom, Mielom multiplu LH LMNH	Timp de injumatatire: 30 min	Mielosupresie	
Lomustina (CCNU)	Tumori SNC (glioblastoame), Diverse tumori solide Boala Hodgkin	Concentraţii crescute la nivelul SNC	Mielosupresie	Analog stuctural al BCNU Deoarece este înalt lipofilică, poate traversa bariera hematoencefalică
Strepto-zotocin	Neoplasm pancreas (insulele Langerhans)	Excreţie urinară 15%	Greaţă, vărsături, nefrotoxicitate	Extras din Streptomyces achromogenes
Triazenele	**Indicaţii**	**Farmaco-cinetică**	**Toxicităţi**	**Observaţii**

Dacarbazina	LH Melanom Sarcom	Activare hepatică prin citocromulul P450	Greaţă, vărsaturi, mielosupresie; la doze crescute poate determina sindrom pseudogripal	Administrare i.v. sau i.m.
Temozolamid	Glioblastom multiform Astrocitom high-grade recidivat Melanom	Traversează bariera hemato-encefalică şi este excretat prin urină	Greaţă, vărsături, trombocitopenie	Administrare p.o. rapidă; prodrog al dacarbazinei
Alţi alkilanţi	**Indicaţii**	**Farmaco-cinetică**	**Toxicităţi**	**Observaţii**
Trabectedin (YONDELIS)	Liposarcom nerezecabil / metastatic Leiomiosarcom tratat anterior cu antracicline	Doze: 1,5 mg/ m2, i.v. in 24 ore la fiecare 21 zile pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila	Reacţii alergice până la şoc anafilactic, mielotoxicitate, neutropenie febrilă, rabdomioliză, hepatotoxicitate, cardiomiopatie.	Se va evita adminstrarea de inhibitori CYP3A (ketoconazol) şi consumul de grapefruit în timpul tratamentului cu Trabectedin. Extravazarea în ţesuturi produce necroză

LH - limfom Hodgkin, LMNH - limfom malign non-Hodgkin, TGI - tract grastro-intestinal, CBPM - cancer bronho-pulmonar microcelular, LII - linia a doua, i.t. - intratecal, i.m. - intramuscular, p.o. - per os, i.v. - intravenos, n - neoplasm, CBPNM - cancer bronho-pulmonar non-microcelular, LMC - leucemie mieloidă cronică, CTX – ciclofosfamidă

Sărurile de platină (analogii de platină)

Tabelul 3. Derivaţii analogi de platină: indicaţii, doze, toxicitate (3)

Derivaţii de platină	Indicaţii	Farmaco-cinetică	Toxicităţi	Observaţii
Cisplatin	Majoritatea tumorilor solide: - n. testicular metastatic (20 mg/m2/zi z 1-5 i.v. la fiecare ciclu de tratament) - n. ovarian metastatic (75 mg/m2/i.v la fiecare 4 sapt.) - n. ORL (100 mg/m2/i.v) - n. vezică urinară - n. mamar metastatic (20 mg/m2 i.v ziua 1-5 la 3 săpt.) - n. col uterin (70 mg/m2/ la 4 sapt.) - CBPNM (75 mg/m2/i.v la 3 sapt.) - n. esofagian (75 mg/m2)	Circulă legat în 90% din cazuri de proteinele plasmatice; este larg distribuit în organism (cu excepţia SNC) şi este excretat urinar	Toxicitate digestivă, înalt emetogen, toxicitate renală şi neurologică	Se administrează doar dacă Cl creat >60 ml/min/1,73m^2; premedicaţie: furosemid 40 mg i.v.; postmedicaţie: 1000 ml NaCl 0,9%
Carbo-platin	- CBPNM - cancerele ORL - seminoamele metastatice - cancerele endometriale - leucemia acută refractară sau recidivată - neoplasm ovarian local avansat (monochimioterapie, 360 mg/m2 i.v. la 4 săptămâni)		Mielo-toxicitate (trombo-citopenie)	Doza este calculată în funcţie de AUC sau prin formula Calvert bazată pe rata de filtrare glomerulară (RFG) a pacientului şi relaţia între aria de concentraţie sub curbă în timp (AUC) a citostaticului şi gradul de toxicitate hematologică
Oxali-platin	- ADK colo-rectal avansat - n. ovarian pretratat cu alţi derivaţi de platină - n. pancreatic (monoterapie: 130 mg/ m2, i.v. la 3 săptămâni sau în asociaţie cu 5-FU şi Leucovorin, 85mg/m2, i.v. la 3 săptămâni)		Toxicitate neurologică Gastro-intestinală, rash cutanat Sindrom de disestezie acută faringo-laringiană (2% pacienţi)	Neuropatie senzitivă cu risc de 10% de dezvoltare la doze totale de 850 mg/m2

n - neoplasm, CBPNM - cancer bronho-pulmonar non-microcelular, ADK - adenocarcinom, i.v. – intravenos

Pe lângă capacitatea de a forma legături (aducţi) ADN intracatenare la nivel G-G precum agenţii alkilanţi clasici, sărurile de platină prezintă capacitatea de a forma şi legături intracatenare încrucişate, deşi în mai mica măsură. Blocând aspect ale metabolismului ADN precum replicarea şi transcripţia, legăturile intra- catenare sunt înalt citotoxice. Studiile recente au atras atenţia asupra mecanismelor de reparare implicate în leziunile ADN post chimioterapie cu săruri de platină. Procesele de reparare implică genele din familia PARP iar utilizarea unor inhibitori de PARP (olaparib) în asociaţie cu chimioterapia ar creşte eficacitatea sărurilor de platină (3,4,5).

II. Antimetaboliţi

Antimetaboliţii sunt un grup de compuşi cu greutate moleclară mică care îşi exercită funcţia datorită similarităţii structurale sau funcţionale cu metaboliţiii implicaţi în sinteza acizilor nucleici. Fiind analogi structurali ai metaboliţilor implicaţi în sinteza ADN şi ARN, acţionează prin competiţie cu aceştia pentru un sediu catalitic sau regulator al unor enzime-cheie, sau prin substituirea lor şi încorporarea în ADN sau ARN, în faza de sinteză (S) a ciclului celular. Inhibând enzime critice implicate în sinteza acidului nucleic sau devenind incorporate în acidul nucleic, aceştia determină codificări incorecte, având drept consecinţă moartea celulei prin inhibarea sintezei de ADN. Blocând sinteza ADN, antimetaboliţii sunt foarte activi pe celulele cu creştere rapidă şi sunt în totalitate *ciclo-fazo S specifice*. (Tabelul 4).

Tabelul 4. Agenţii antimetaboliţi utilizaţi în clinică (1, 3)

Antagoniştii de acid folic	**Indicaţii**	**Farmacocinetică**	**Toxicităţi**	**Observaţii**
Metotrexat	LMNH Limfoame SNC LAL n. mamar n. vezical sarcom osteogenic n. rinofaringe	Timpul de înjumătăţire al MTX este de 2 ore; MTX nu este metabolizat, ci se excretă prin urină nemodificat. Doze uzuale: 30-75mg/ m2; Intrarahidian = 6-15 mg	Mucozită, diaree, mielosupresie Toxicitate renală (NTA), neurologică, hepatică	Rute de adm.: p.o., i.v., i.t., i.m. sau intraarterial ANTIDOT: Glucar-pidaza (Voraxaza)
Pemetrexed	Mezoteliom malign CBPNM	Acţiune de inhibiţie multiplă a TS, dihidrofolat-reductazei (DHDR) şi glinamid-ribonucleotid-tranformilazei. Administrare: 500 mg/m2 la fiecare 3 săptămâni	Mielosupresie Rash cutanat, mucozită, diaree, fatigabiliate	
Analogii de purine	**Indicaţii**	**Farmacocinetică**	**Toxicităţi**	**Observaţii**

6-Mercapto-purina	LAL la copii şi adulţi	Dozele utilizate sunt 1,5-2,5 mg/kg p.o. (100-200 mg), până la observarea efectelor toxice	Mielosupresie Supresie imunologică Greaţă, vărsături, mucozită, diaree, toxicitate hepatică	
6-Tio-guanina	LAM LAL	Excreţie renală. Inducţie: 100mg/m2 p.o la fiecare 12 h zilele 1-5, de obicei în combinaţie cu Citarabina; Mentenanţă: 100 mg/m2 p.o la fiecare 12 h zilele 1-5, la fiecare 4 săptămâni	Similară cu a 6-Mercapto-purinei	
Cladribină	Leucemie cu celule «păroase» LLC LMNH	Doza uzuală: 0,09 mg/kg/zi i.v., 7 zile; de obicei, se administrează un singur ciclu	Mielosupresie Greaţă, vărsături, febră Supresie imunologică	
Fluoro-pirimidine	**Indicaţii**	**Farmacocinetică**	**Toxicităţi**	**Observaţii**
5-Fluoro-uracil	n. mamar n. colorectal n canal anal n. gastric n. esofagian n. pancreas n. cap si gat	Administrarea în bolus cu doze de 300-500 mg/m2 (maxim 800 mg) I.V. x 5 zile consecutiv sau continuu SAU perfuzia continuă cu 5-FU, în doze de 1-2 g/zi, 5 zile consecutiv. În tratamentul adjuvant al cancerelor de colon, 5-FU se asociază cu acidul folinic (potenţator al 5-FU).	Greaţă, vărsături, diaree, mucozită, vasospasme, conjuctivită, toxicitate neurologică, mielosupresie	Se inactivează la lumina
Capecitabină	n. mamar n. colorectal n canal anal n. gastric n. esofagian n. pancreas n. cap si gat	Fluoropiridină orală, ce este convertită în celulă la 5-FU. Dozele recomandate de Capecitabină în monoterapie sunt de 2500mg/m2/zi în 2 prize zilnice, timp de 14 zile; dozele recomandate în asociaţie cu alte citostatice = 2000 mg/m2/zi, în doua prize, 14 zile consecutiv	Diaree, mucozită, greaţă, vărsături, toxicitate neurologică, sindrom mână-picior, mielosupresie	

Trifluridin/ tipiracil	n. colorectal metastatic pretratat cu oxaliplatin, irinotecan, derivaţi 5FU, agenti anti-VEGF şi anticorpi anti-EGFR (la pacienţii RAS *wild type).*	Derivat fluoropirimidinic, care, încorporat în ADN-ul celulelor tumorale după fosforilare previne degradarea fluoropirimidin timidilat dehidrogenazei (FTD) prin inhibarea timidilat-fosforilazei; doză: 35mg/ m2 x 2/zi, zilele 1-5 şi zilele 8-12.	Neutropenie, anemie, limfopenie, neutropenie febrilă, astenie, diaree, greata, vărsături, anorexie.	
Analogii pirimidinici	**Indicaţii**	**Farmacocinetică**	**Toxicităţi**	**Observaţii**
Citarabina	LH LMNH LMC LAL	Doză standard: 100 mg/ m2/zi i.v. zielel 1-7 în p.i.v în combinaţie cu antraciclinele pt. terapia de inducţie in LAM; High-dose: 1,5-3 mg/ m2 i.v. la 12h timp de 3 zile, consolidare în LAM; subcutan: 20mg/ m2 10 zile/luna pt. 6 luni asociat cu interferon alfa in trat. LMC. Intratecal: 10-30 mg/3 adm. pe sapt. in tratamentul carcinomatozei leptomengelui din leucemii sau limfoame;	Greaţă, vărsături, ataxie cerebeloasă letargie, pancreatita acută, sdr. mana-picior, mielosupresie High-dose: EPA, ARDS, pneumonie, cheratită şi conjuctivită.	
Gemcitabina	n. pancreatic CBPNM n. vezical n. mamar LH n. ovarian sarcom	Realizează o interacţiune cu procesele ce regleză ciclul celular şi inhibă clearance-ul celular, acţiuni ce servesc la amplificarea inhibiţiei proliferării celulare. Doze: 1000 mg/m2/săptămânal (nr de săptămâni variază în funcţie de localizare)	Greaţă, vărsături, sdr. pseudogripal, toxicitate hepatică, pneumopatie, reactii alergice, proteinurie moderată, mielosupresieRar: SHU şi purpură trombocito-penica	

LH - limfom Hodgkin, LMNH - limfom malign non-Hodgkin, LAL - lucemie acută limfoidă, LAM - lucemie acută mieloidă, LLC - leucemie limfatică cronică, LMC - leucemie mieloidă cronică, CBPNM - cancer bronho-pulmonar non-microcelular, i.t. - intratecal, i.m. - intramuscular, p.o. - per os, i.v. - intravenos, n - neoplasm, NTA - necroză tubulară acută, MTX – metotrexat, EPA - edem pulmonar acut, ARDS - sindrom de detresă respiratorie acută, SHU - sindrom hemolitic uremic

III. Derivanţii naturali

Produşii naturali sunt grupaţi împreună nu datorită mecanismelor lor de acţiune ci deoarece sunt derivaţi din surse naturale. Grupa include produşi de extracţie vegetală, produşi de fermentaţie ai speciilor variate de fungi *Streptomyces* şi produse bacteriene. Sunt incluse 4 subgrupe:

- antibioticele antitumorale
- blocanţii de topoizomerază-1 şi -2
- citostatice cu acţiune asupra microtubulii fusului de diviziune.
- enzime, retinoizi şi agenţi anti-tumorali diverşi

A. Antracicline: Doxorubicin (Adriamicin®), Epirubicin (Farmorubicin), Daunorubicin, Idarubicin. Mecanismul de acţiune al antraciclinelor este complex şi implică:
   - intercalarea între bazele perechi ale ADN (alkilant – like)
   - inhibarea topoisomerazei II: antraciclinele formează un complex ternar clivabil cu ADN-topoisomerase II care prinde lanţurile de ADN.
   - generarea de radicali liberi de oxigen care lezează macromoleculele prin cicluri de oxidare REDOX- peroxidarea lilpidelor membranare explică toxicitatea cardiacă a antraciclinelor.

B. Non-antracicline: Mitomicina C, Mitoxantron (Novantrone), actinomicina D (Dactinomycin), Bleomicina (3,4,5).

Tabelul 5. Citostaticele antibiotice antitumorale utilizate în clinica: indicaţii, doze şi toxicităţi (3).

Antracicline	Indicaţii	Farmacocinetică	Toxicităţi	Observaţii
Doxorubicina	n. ovarian n. mamar n. gastric Tumora Wilms Neuroblastom Sarcom LAM LAL LH LMNH	Este capabilă să se fixeze între lanţurile de ADN, proces numit „intercalare”, interferând cu replicarea ADN celular. Administrare i.v, 30-75mg/ m2 în bolus la 3 săpt. Alte scheme de administrare sunt: 20mg/m2 săptămânal, sau 30mg/m2/zi timp de 3 zile la fiecare 3-4 săptămâni. Doza cumulativă maximă acceptată este de 450mg/m2.	Mielosupresiemu-cozită, alopecie **Efecte cardiotoxice acute/ cronicedependente de doză.**	Efect puternic vezicant: determină durere şi eritem cu evoluţie spre necroză atonă.

Epirubicina	CBPM Sarcom n. mamar n. ovarian LAM LH LMNH	Doza uzuală: 90-120mg/m2, în bolus la fiecare 3-4 săptămâni. În doză de 90mg/m2 determină un grad de mielosupresie echivalentă cu Doxorubicină 60mg/m2. Doza cumulativă maximă acceptată este de 900mg/m2-1000mg/m2	Similare cu ale Doxorubicinei	Derivat semi-sintetic de doxo-rubicină cu acţiune cardiomio-toxică mai redusă
Dauno-rubicina	LAL LAM		Mielosupresie Cardiotoxic dependent de doză	
Idarubicina	LAM	Uzual: 12mg/m2/zi timp de 3 zile (asociat cu Citarabina 200mg/m2/zi timp de 7 zile); pot fi utilizate şi doze unice de 8-15mg/m2 la fiecare 3 săptămâni	Mielosupresie Cardiotoxic dependent de doză	Singura antraciclină cu administrare orală
Doxorubicina lipozomala	n. ovarian n. mamar sarcom Kaposi Mielom multiplu	Evită sistemul mononuclear fagocitar; timp de înjumătăţire crescut; doze: 40 mg/m2 la 28 de zile sau 20-60mg/m2 la fiecare 3 sapt IV.	Mielosupresie Stomatită Sindrom mână-picior	
Non-antracicline	**Indicaţii**	**Farmacocinetică**	**Toxicităţi**	**Observaţii**
Bleomicina	n. ORL rabdomio-sarcoame, tumori Willms, sarcoame Ewing, n. testiculare n. prostatice	Doza uzuală: 10-20 U/m2 săptămânal sau de 2 ori pe săptămână i.m. sau subcutan. Doza intrapleurală este de 60U/m2.	Sclerozant în pleură şi peritoneu. Efecte cronice: hiper-pigmentarea, hiperkeratoza şi descuamarea pielii.	Este unul din puţinele citostatice fără efect mielo-supresiv Reacţii acute: episoadele febrile, hTA

Mitomicin C	Tratamentul tumorilor solide ale tubului digestiv CBPNM	Doza recomandată este 20mg/m2 I.V. la fiecare 6-8 săptămâni sau de 5-12mg/m2/zi la fiecare 6 săptămâni, în asociere cu alte citostatice	Mielosupresie	Metabolizare majoritar hepatică; excreţie urinară
Actinomicina D	Sarcom Ewing BTG n. testicular, tumora Wilms Rabdomiosarcomul	Dozele uzuale sunt de 0,5mg/zi I.V. x 5 zile consecutiv. Se excretă prin bilă nemodificată şi semiviaţa sa este de 36 ore; nu traversează bariera hemato-encefalică	Mielosupresie	
Mitoxantron	LAM LAL LMC LH LMNH n. mamar recidivat n. ovarian n. prostată hepatocarcinom	Doza= 12mg m2 IV x 3 zile in tratamentul LAM cu citozinarabinozina si 12-14mg/m2 la fiecare 3 săpt. în cancerul de prostată; Doză cumulativă mai mare de 160mg/m2. Indicaţii: cancer mamar, limfom NH, LLA, hepatocarcinom	Mielotoxicitate, greţuri, vărsături, mucozita	Nu este toxic cardiac (nu determină reacţii redox)

LH - limfom Hodgkin, LMNH - limfom malign non-Hodgkin, LAL - lucemie acută limfoidă, LAM - lucemie acută mieloidă, LLC - leucemie limfatică cronică, LMC - leucemie mieloidă cronică, CBPNM - cancer bronho-pulmonar non-microcelular, i.t. - intratecal, i.m. - intramuscular, p.o. - per os, i.v. - intravenos, n - neoplasm, BTG – boală trofoblastică gestaţională, hTA - hipotensiune, LII - linia a doua, CBPM - cancer bronho-pulmonar microcelular.

Inhibitorii de topoizomerază

Inhibitorii de topoizomeraza 1

A*ntitopoizomerazele I* (acţionează la nivelul unei singure catene de ADN) şi *II* (derivaţii din epipodofilotoxine, dar şi antraciclinele) (Tabel 16.6).

Topoizomeraza 1 este o enzimă nucleară care relaxează lanţul torsionat al ADN-ului catalizând legăturile monocatenare tranzitorii ale ADN-ului stabilizând puncte de legătură ale ADN.

Topoizomeraza 2 eliberează ADN-ul torsionat prin inserţia de legături stabile intercatenare stabilizând ADN-ul în configuratia de helix.

Tabelul 6 Agenţii citostatici inhibitori de topoizomerază indicatii, doza, toxicitate (3).
Inhibitorii de topoisomerază 1 sunt:

- Irinotecan
- Topotecan

Inhibitorii de topoisomerază 2 sunt:

- Etoposide (VP16)
- Tenoposide (VM26)
- Antracicline (Doxorubicină, Epirubicină) (4,5).

Tabelul 6. Agenţii citostatici inhibitori de topoizomerază și indicații, doza, toxicitate (3).

Inhibitorii de Topo-izomerază	**Indicaţii**	**Farmacocinetică**	**Toxicităţi**	**Observaţii**
Irinotecan Inhibitor de topoizomeraza 1	n. colo-rectal metastatic n. pancreas CBPM CBPNM n. esofag n. gastric n. col uterin tumori SNC n. ovarian	Dozele preconizate de diverse protocoale sunt cuprinse între 100-125 mg/m2/săpt., timp de 3 saptămâni, repetat la fiecare 3 săpt., 125-150 mg/ m2/săpt., timp de 4 săpt., urmat de o pauză de 2 săpt., sau 200-240 mg/m2 la fiecare 3-4 săptămâni	Diareea (efect limitativ; poate fi precoce sau tardivă), greaţă, vărsături severe, mielosupresie	Rezistenţă: acumulare inadecvată de drog in celulă, alterarea tintei –Top 1 sau a răspunsului la Top 1
Topotecan Inhibitor de topoizomerază I	N. ovarian MTS (LII) CBPNM CBPM	Administrat în doza de 1,5 mg/m2 I.V., timp de 30 minute, 5 zile consecutiv, la 21 de zile interval	Mielosupresie	Analog hidrofil de Camptotecinde generaţia a II-a.
Etoposid Inhibitor de topoizomerază II	n. testicul CBPNM Limfoame maligne Leucemii,	Este activ în forma orală dar şi I.V., dozele uzuale fiind de 100mg/m2 x 5 zile sau 200mg/m2 x 3 zile, consecutiv, iar oral de 50mg/zi x 21 zile, lunar.	Mielosupresie (trombo-citopenie şi neutropenie)	
Teniposid Inhibitor de topoizomerază II	LAL la copii CBPM cu MTS cerebrale			Utilizare clinică redusă

LAL - leucemie acută limfoidă, CBPM - cancer bronho-pulmonar microcelular, CBPNM - cancer bronho-pulmonar non-microcelular, p.o. - per os, i.v. - intravenos, n - neoplasm, LII - linia a doua.

Citostatice cu acţiune pe fusul de diviziune.

Includ *antimitoticele* (acţionează asupra fusului de diviziune prin legarea de proteinele microtubulilor, împiedicând diviziunea celulară în faza M a ciclului celular)

Se clasifică în a) derivaţii de *Vinca* şi b) taxanii

a) Derivaţii alcaloizii Vinca rosea sunt:

vincristină,
vinblastina,
vinorelbina,
sulfatul de vindesina

Citotoxicitatea alkaloizilor de vinka este în principal legată de depolimerizarea microtubulilor de asamblare ce are ca rezultat blocarea celulelor în faza Gs şi M a mitozei și a ciclului celular. Derivații de Vinca previn formarea de microtubuli prin depolimerizare.

Microtubuli sunt componente integrante ale aparatului fusul mitotic în cursul metafază în divizarea celulelor. Microtubulii fusului conţin tubulina (proteină contractilă)

b) Taxanii: paclitaxel, docetaxel, cabaazitaxel, Nab-paclitaxel (1, 3, 4, 5)

Tabelul 7. Derivaţii cu acţiune pe fusul de diviziune: indicaţii, doze şi toxicităţi.

Dervaţii de vinca	Indicaţii	Farmacocinetică	Toxicităţi	Observaţii
Vincristina	Limfoame LAM LAL Neuroblastoame rabdomio-sarcoame n. testicular	Doză: 0,5-1,4 mg/m2/ sapt. i.v. pana la 2 mg/ doza. alcaloid de Vinca care odată intrat în celulă se leagă rapid de tubulină. determina blocarea fusului de diviziune în mitoză.	Constipaţie, greată/ varsaturi, alopecie, diplopie, mielosupresie	
Vinblastina	Limfoame Leucemii n. testicular coriocarcinom n. mamar CBPNM CBPM	Doza: 6 mg/m2 i.v. ziua 1-15, parte din protocolul ABVD; 0,15 mg/kg i.v. zilele 1 si 2, parte din protocolul PVB; 3 mg/m2 i.v. din zilele 2,15,22, din protocolul MVAC	Mielo-supresie, dureri osoase, constipatie, alopecie	Neuro-toxicitate mai redusa
Vinorelbina	CBPNM n. mamar n. col uterin n. ovarian	Doza: 25-30 mg/m2 i.v. sapt.	Alopecie, diaree, greata/ varsaturi, astenie	
Estramustin	N. prostata metastatic	Doza: 14 mg/kg p.o. zilnic divizat in 3 sau 4 prize	Greata/ varsaturi, ginecomastie, retentie de lichide	

Taxani	Indicaţii	Farmacocinetică	Toxicităţi	Observaţii
Paclitaxel	n. mamar n. ovarian CBPNM n. vezică urinară n. esofag n. col uterin n. gastric n. sfera ORL sarcom Kaposi	Doze: între 135-250 mg/ m2 în perfuzie I.V. cu durata variind de la 3 la 96 de ore. În cancerele ovariene avansate, ca primă linie de tratament este administrat în doze de 135 mg/m2 în 3 ore la fiecare 3 săptămâni. Deoarece incidenţa reacţiilor de sensibilitate acută e crescută, pacienţii trebuie sa fie premedicaţi cu Dexametazonă, Difenil-hidramină şi antagonişti H2.	Mielo-supresie greata/ varsaturi, alopecie, artralgii, mialgii, neuropatie periferica	Hiper-sensibili-tate acută ce se manifestă cu hipo-tensiune, dispnee, bronho-spasm şi urticarie. (cremafor).
Docetaxel	n. mamar CBPNM n. ovarian n. prostată n. esofag n. gastric n. sfera ORL	Doze: 60-100 mg/m2 timp de 1h la fiecare 3 sapt. Excreţia este urinară	Mielo-supresie, hiper-sensibilizare, alopecie, diaree, greata/ varsaturi, astenie şi neuropatie	Metabo-lizarea este prepon-derent hepatică, fiind distribuită larg în ţesuturi;
Cabazitaxel	Neoplasmul de prostata hormono-rezistent după tratamentul cu docetaxel	Doza: 25 mg/m2 i.v. la fiecare 3 sapt.	Neutropenie, infectii, mielosupresie diaree, greata/ varsaturi, constipatie,	
Nab-paclitaxel	n. mamar n. pancreatic CBPNM	Doze: 260 mg/m2 i.v. la 3 sapt. sau 125 mg/ m2 i.v. sapt. in zilele 1,8,15 la fiecare 28 de zile. Circula legat de proteinele plasmatice (albumina)	Mielo-supresie, greata/ varsaturi, alopecie, mialgii, neuropatie	
Ixabepilona	n. mamar	Doze: 40 mg/m2 i.v. la 3 sapt.	Mielo-supresie, fatigabilitate, greata /varsaturi, stomatita, diaree	

TDM-1 (Ado-tras-tuzumab emtansine)	Neoplasm mamar metastatic	3.6 mg/kg iv. La 21 zile;	Trombo-citopenie, greata /varsaturi, constipatie sau diaree, neuropatie periferica
Eribulin (Halaven ®) - Agent cu acţiune pe microtubulii fusului de diviziune	Neoplasm mamar metastatic, sarcom de părţi moi inoperabil sau metastatic	Administrare i.v.; o data pe saptamana, timp de 2 saptamani, in zilele 1 si 8 a unui ciclu de 21 zile; Doze: 1.4 mg/m2 IV timp de 2 pana la 5 minute Z1, Z8 dintr-un ciclu de tratament de 21 zile;	Palpitatii, parestezii, disurie; hipo-potasemie, sindrom confuzional, tuse, dispnee

LAL - leucemie acută limfoidă, LAM - lucemie acută mieloidă, i.t. - intratecal, i.m. - intramuscular, p.o. - per os, i.v. - intravenos, n - neoplasm, LII - linia a doua.

Enzime, retinoizi şi alţi compuşi

Acestea sunt reprezentate, de exemplu, de L-asparaginază (care degradează L-asparagina din sânge împiedicând astfel proliferarea limfoblaştilor), retinoizi (*ex*. bexaroten, isotretinoin) şi alţi compuşi cu mecanisme de acţiune diverse (mitotan – inhibitor steroidian adrenocortical, procarbazină etc.)

B. Clasificarea citostaticelor în raport cu acţiunea în ciclul celular

Agenţii chimioterapici pot fi grupaţi în funcţie de acţiunea asupra celulelor aflate sau nu în ciclul celular (în G0); dacă celulele sunt în cursul parcurgerii ciclului celular, activitatea lor este mai crescută în anumite faze ale ciclului. Majoritatea citostaticelor nu aparţin exclusiv unei singure categorii, totuşi această clasificare (în 3 clase) poate fi utilă pentru înţelegerea activităţii lor:

- ***Clasa I: ciclo-nespecifice (ciclo-independente)*** (*ex*. agenţii alchilanţi) – acţionează în toate fazele ciclului celular, inclusiv pe celulele care nu sunt în diviziune (faza G0).
- ***Clasa II: ciclo-specifice***, ***fazo-nespecifice*** – sunt eficace numai dacă celulele sunt în cursul parcurgerii fazelor active ale ciclului mitotic, dar induc leziuni celulare indiferent de punctul din ciclu în care se găseşte celula la momentul
- respectiv (*ex*. antibioticele antitumorale, cu excepţia bleomicinei).
- ***Clasa III: ciclo-specifice***, ***fazo-specifice*** – eficacitatea lor depinde de starea proliferativă a celulei (nu şi în faza G0), şi în plus sunt eficace numai dacă sunt prezente într-o anumită fază a ciclului celular (*ex*. G1 [L-asparaginaza], S [antimetaboliţii], G2 [bleomicina] sau M [alcaloizii de Vinca, taxanii]).

Citostaticele fazo-nespecifice (clasele I şi II) prezintă o curbă doză-răspuns liniară: cu cât este mai mare cantitatea de citostatic administrată, cu atât creşte fracţia de celule distrusă.

Pentru citostaticele fazo-specifice (clasa III), creşterea dozei peste anumite limite nu va ameliora efectul antitumoral, dar expunerea prelungită poate creşte eficacitatea (un număr mai mare de celule va intra, în timp, în faza în care sunt sensibile la citostaticul respectiv).

Astfel, din punct de vedere al practicii clinice, în tumorile rapid proliferative este justificată utilizarea chimioterapicelor ciclo- şi fazo-dependente, în timp ce în cele lent proliferative este mai avantajoasă utilizarea citostaticelor ciclo-nespecifice.

Principiile biologice ale chimioterapiei antineoplazice

Celulele aflate în diviziune (atât cele normale, cât şi cele maligne) parcurg mai multe etape (faze) până la apariţia celulelor-fiică. Efectele antineoplazice ale chimioterapiei se datorează în principal faptului că tumorile maligne tind să se dividă mai rapid decât ţesuturile normale şi prezintă o fracţie mai mare de celule aflate în fazele active ale ciclului celular (G1, S, G2 şi M).

Principiile-cheie ale chimioterapiei citotoxice au fost iniţial definite de H.E. Skipper în 1967, utilizând celulele murine de leucemie L1210 (o leucemie cu un procentaj crescut de celule ce sintetizează ADN). Experimentele sale clasice au stabilit un set de reguli privind acţiunea citostaticelor, numite *legile lui Skipper*:

- toate celulele unei populaţii tumorale se găsesc în ciclul celular şi sunt egal sensibile la citostaticul citotoxic;
- accesibilitatea citostaticului şi sensibilitatea celulelor sunt independente de localizarea lor în organism şi de factorii locali ai gazdei, cum ar fi aportul sangvin sau fibroza micromediului;
- sensibilitatea celulară nu se schimbă în cursul chimioterapiei, iar chimioterapia ucide o fracţie constantă de celule, indiferent de alţi factori externi (micromediu, vascularizaţie)

Deşi aceste postulate sunt rareori valabile în cazul tumorilor solide, au contribuit la impunerea unor concepte importante pentru chimioterapia actuală:

1. *Legea fundamentală a chimioterapiei presupune o corelaţie inversă între volumul tumoral şi curabilitatea prin acţiunea substanţelor citostatice citotoxice, care este dependentă de cinetica creşterii tumorale (mai eficace în tumorile cu fracţie de creştere crescută).* Spre deosebire de leucemii, tumorile solide nu sunt caracterizate printr-o curbă de creştere de tip logaritmic, ci gompertzian (cu aspect grafic sigmoid). Coeficientul de creştere variază cu volumul tumoral, fiind maxim la 37% din valoarea maximă posibilă a acestuia (situat în partea exponenţială a curbei), când eficacitatea chimioterapiei este maximă. Această situaţie survine în fazele iniţiale şi în cele subclinice de dezvoltare a unei tumori, în leziunile reziduale după chirurgie şi în micrometastaze, justificând chimioterapia adjuvantă şi neoadjuvantă. Coeficientul de creştere scade pe măsură ce tumora creşte în volum, şi chimioterapia devine tot mai puţin eficace. Fracţia de celule distruse (*log-cell kill*) va fi astfel mai mare pentru tumorile mici, decât pentru cele de mari dimensiuni.

2. *Citostaticele acţionează printr-o cinetică celulară de ordinul I (moarte celulară logaritmică,* log-cell kill*).* Aceasta presupune că o anumită doză de citostatic determină la fiecare administrare distrugerea aceleeaşi fracţii (şi nu a aceluiaşi număr) de celule tumorale. Astfel, un citostatic care are capacitatea de a omorî 99% din celulele tumorale în curs de diviziune (ceea ce înseamnă uciderea unui număr cu logaritm 2-4), omoară această fracţie de celule indiferent de mărimea tumorii. De exemplu, dacă volumul tumoral poate fi aproximat (de exemplu, o tumoră de 1 cm/1g – mărimea minimă diagnosticabilă – conţine circa 10^9 celule), şi se cunoaşte eficienţa teoretică a citostaticului (ce procent de celule ar fi distrus la fiecare ciclu de chimioterapie), devine posibil a se calcula câte cicluri de chimioterapie sunt necesare pentru distrugerea tuturor celulelor tumorale.
3. *Fracţiunea de celule tumorale distruse este independentă de numărul iniţial de celule şi nu este niciodată de 100% (ipoteza Goldie-Coldman)*. Un important corolar al creşterii tumorale este dezvoltarea rezistenţei la medicaţie (ca urmare a mutaţiilor spontane ce survin odată cu proliferarea celulară), independentă de rezistenţa datorată heterogenicităţii cineticii tumorale descrisă anterior. De exemplu, dacă tumora de 1g exemplificată mai sus conţine 10^9 celule, şi dacă 10^{-5} este rata de mutaţie per genă, atunci o asemenea tumoră ar conţine 10^4 clone celulare rezistente la orice citostatic administrat.
4. *O singură celulă malignă poate da naştere prin diviziune unui număr de celule tumorale letal pentru gazdă*.

Doza şi ritmul de administrare

Intensitatea dozei

Studiile experimentale au stabilit că acţiunea *log-kill* este mai mare pentru regimurile de chimioterapie cu o intensitate superioară a dozei (creşterea dozei administrate într-un interval standard de timp). De asemenea, „umărul" curbei doză-răspuns (porţiunea convexă) este adesea mai ridicat pentru tumorile cu o fracţie de creştere mai mare. Aceste observaţii subliniază unul din principiile fundamentale ale chimioterapiei: administrarea dozelor maxime posibile, în intervale cât mai scurte posibil de timp. Astfel, pentru cancerele sensibile la chimioterapie, factorul ce limitează capacitatea de vindecare în condiţii cinetice favorabile (creştere rapidă) este ***intensitatea dozei***. Acest concept a fost definit, în anii '80, de către W. Hryniuk, ca fiind *nivelul de citostatic administrat în unitatea de timp, exprimat în mg/m^2/săptămână, în funcţie de calea de administrare*; este o funcţie a mărimii nivelului dozei, fiind influenţată atât de doza cât şi de intervalul de timp dintre administrări. Conceptul de intensitate a dozei stă la baza terapiilor cu doze foarte mari de chimioterapice (*high dose*) asociate cu transplantul autolog de măduvă osoasă hematogenă.

Posibilitatea aplicării relaţiei doză-răspuns la majoritatea citostaticelor rămâne însă un subiect controversat. Deşi în practica clinică există tendinţa de a reduce toxicitatea citostaticelor prin diminuarea dozelor sau creşterea intervalelor dintre ciclurile de tratament în vederea scăderii severităţii efectelor secundare, se cunoaşte că o reducere (chiar minimă) a dozelor determină o reducere substanţială a distrugerii celulelor tumorale; în realitate, acest fapt nu este dovedit în toate neoplaziile, chiar dacă au o rată de proliferare înaltă.

Densitatea dozei

În contrast, ***densitatea dozei*** se referă la nivelul total de medicament administrat pe o perioadă de timp variabilă. Această strategie, ca şi utilizarea (secvenţială sau concomitentă) a citostaticelor fără rezistenţă încrucişată, sunt derivate logice ale ipotezei Norton-Simon, opusă modelului *log-cell kill* (ipoteza Norton-Simon presupune existenţa concomitentă în orice tumoră a două populaţii celulare, una sensibilă, cu creştere rapidă, şi o alta rezistentă, cu creştere lentă; confom acestui model, chimioterapia determină o rată de regresie a volumului tumoral proporţională cu rata de creştere a unei tumori netratate de aceeaşi dimensiune). Teoretic, densitatea dozei poate inhiba reluarea creşterii tumorale între cicluri şi limitează apariţia populaţiilor celulare rezistente la chimioterapie. Practic, densităţi mari de doză se obţin în regimurile chimioterapice în care se doreşte şi atingerea unei intensităţi a dozei, prin reducerea intervalului dintre doze. Acest deziderat a devenit posibil, fără a implica şi o creştere semnificativă a toxicităţii, prin disponibilitatea factorilor de creştere hematopoietici.

Regimurile *dose-dense* au fost testate cu un beneficiu potenţial în chimioterapia cancerelor mamare (*ex*. administrarea săptămânală de paclitaxel).

De asemenea, studiile preclinice au demonstrat că administrarea frecventă *in vivo* de doze mici de chimioterapie, aşa-numita *terapie metronomică*, determină afectarea endoteliului vaselor tumorale şi inhibarea angiogenezei, rezultând un index terapeutic mai bun şi o reducere semnificativă a efectelor secundare (4).

Toxicitatea chimioterapiei

Chimioterapia este un tratament sistemic, care determină un număr mare de efecte secundare variate asupra organismului, toxicitate inerentă datorită insuficientei specificităţi a citostaticelor pentru celulele tumorale. Aceste efecte toxice limitează atât doza, cât şi ritmul de administrare al citostaticelor, şi le pot compromite eficacitatea.

Efectele secundare ale chimioterapiei pot fi divizate în trei categorii, în funcţie de momentul de debut:

- *efecte toxice imediate*, care pot surveni în decurs de 30 de minute de la iniţierea chimioterapiei;
- *efecte toxice pe termen scurt*, care survin între 3 şi 7 zile după debutul terapiei citotoxice;
- *efecte toxice pe termen lung*, care survin după mai mult de 7 zile de la administrarea citostaticului şi sunt adesea cumulative.

A. Toxicitatea acută

Toxicitatea hematologică

Mielosupresia asociată chimioterapiei reprezintă efectul secundar limitant major al toleranţei la tratament. Cu excepţia bleomicinei, asparaginazei sau vincristinei, marea majoritate a citostaticelor sunt mielosupresive. Datorită mielosupresiei (anemia, neutropenia, trombocitopenia), poate fi necesară reducerea dozelor de citostatice sau creşterea intervalelor de administrare a chimioterapiei, cu efect negativ asupra răspunsului la tratament. Cel mai frecvent, se constată apariţia leucopeniei cu neutropenie, mai rar a trombopeniei şi anemiei. Mielosupresia comportă un risc vital

în cazul formelor severe: trombopenie <1000 celule/mm^3 (hemoragii), neutropenie <500 celule/mm^3 (neutropenie febrilă şi şoc septic) sau aplazie medulară totală.

Neutropenia este definită ca valoare absolută a neutrofilelor <1500/mm^3, situaţie în care pacientul prezintă risc de a dezvolta infecţii a căror severitate este în relaţie cu gradul şi durata granulocitopeniei. Riscul este crescut mai ales când valoarea absolută a neutrofilelor scade sub 500 celule/mm^3, în aceste circumstanţe putând surveni infecţii cu germeni oportunişti, frecvent endogeni.

Factorii de creştere hematopoietici eritrocitari (eritropoietine), granulocitari (G-CSF) şi macrofagici (GM-CSF) sunt larg utilizaţi în scop preventiv împreună cu tratamentul citostatic, pentru a accelera producerea de eritrocite şi respectiv neutrofile şi a reduce astfel simptomele sindromului anemic şi riscul de infecţii. Prognosticul aplaziei medulare poate fi ameliorat, în unele cazuri, prin: (i) utilizarea precoce, empirică, de antibiotice cu spectru larg pentru neutropenia febrilă, (ii) utilizarea factorilor de creştere hematopoietici, şi (iii) administrarea de sânge integral sau derivate (concentrat leuco-plachetar, masă eritrocitară).

Toxicitatea mucoasă

Este manifestată mai frecvent ca stomatită (după metotrexat, 5-fluorouracil etc.), şi mai rar ca o alterare a gustului, xerostomie, esofagită.

Stomatita este un termen în general folosit pentru afecţiunile inflamatorii, erozive şi ulcerative ale mucoasei bucale. Tratamentul poate fi specific sau simptomatic, însă abordarea de bază este în primul rând profilactică.

Toxicitatea digestivă

Atât emeza, cât şi tulburările de tranzit intestinal sunt alte forme clinice de manifestare ale toxicităţii acute la nivelul mucoasei tractului digestiv.

Greţurile şi vărsăturile (emeza) sunt adesea asociate chimioterapiei. Acestea pot induce pacientului un stress suficient ca să creeze disconfort, mergând până la refuzul tratamentului. Pentru stabilirea unui tratament eficace, trebuie cunoscut potenţialul emetogen al citostaticelor din protocolul utilizat (6,7). Clasificarea citostaticelor în funcţie de potenţialul emetogen include 3 grupe:

a) *risc emetogen crescut* (emeză la >75% dintre pacienţi): cisplatin, ifosfamidă, carmustin, ciclofosfamidă (doză >1500mg/m^2), dacarbazină;

b) *risc emetogen moderat* (emeză la >50-75% dintre pacienţi): citarabină, carboplatin, oxaliplatin, ifosfamidă, doxorubicin, ciclofosfamidă;

c) *risc emetogen redus* (emeză la 25-50% dintre pacienţi): topotecan, irinotecan, procarbazină, mitoxantron, paclitaxel, etoposid, metotrexat)

d) *fără potenţial emetogen*: bleomicină, busulfan, vincristină, hidroxiuree.

Diareea (definită prin creşterea frecvenţei actelor de defecaţie şi/sau a fluidităţii materiilor fecale, manifestată în cazuri foarte severe ca incontinenţă fecală) şi, mai rar, constipaţia, sunt alte forme de toxicitate digestivă postchimioterapie.

Principalele cauze ale diareii în cancerul avansat sunt numeroase; chimioterapicele ca 5-fluorouracil, mitomicina C, metotrexat, doxorubicina, citozin-arabinozida,

etoposid, L-asparaginaza pot fi responsabile de sindroame diareice care pun adesea în pericol administrarea şi rezultatele terapiei.

Reacţiile de hipersensibilizare şi anafilactice

Anumite citostatice pot induce reacţii de hipersensibilizare cu/fără răspuns anafilactic, de obicei cu debut imediat, motiv pentru care trebuie administrate de un personal sanitar mediu antrenat, în permanent contact cu oncologul medical, de preferinţă în timpul zilei. Anamneza este importantă, însă un istoric prealabil de alergie nu este obligatoriu predictiv pentru reacţia alergică la chimioterapie.

Citostatice precum paclitaxelul sau asparaginaza, dar şi unii anticorpi monoclonali (ibritumomab tiuxetan) au riscul cel mai crescut de reacţii de hipersensibilizare. Antraciclinele, bleomicina, cisplatin, carboplatin, docetaxel, melfalan, sau anticorpii monoclonali umanizaţi (trastuzumab, rituximab) prezintă un risc scăzut/moderat de apariţie a unor reacţii alergice la momentul administrării sau ulterior acesteia.

Toxicitatea cutanată

Administrată în doze terapeutice, medicaţia antineoplazică determină în mod excepţional efecte toxice la nivelul pielii.

Reacţiile de fotosensibilizare au aspectul unor injurii chimice ale tegumentelor şi se manifestă prin eritem, vezicule, hiperpigmentare şi descuamare. Pot surveni după administrarea de dacarbazină, 5-FU, metotrexat, vinorelbină, procarbazină; bleomicina poate fi asociată cu hiperpigmentare cutanată, ca şi busulfanul.

Alopecia (totală după antracicline sau etoposid, parţială după taxani etc., dar reversibilă) rămâne un motiv de suferinţă mai puţin fizică, cât mai curând psihologică, în special pentru femei.

Sindromul mână-picior (eritrodisestezia palmo-plantară, EPP) a fost semnalat în trecut după perfuzia continuă cu 5-fluorouracil, dar apare relativ frecvent şi după citostatice mai noi, cum ar fi capecitabina, doxorubicina clasică sau liposomală. EPP este o reacţie toxică medicamentoasă care debutează ca o erupţie cutanată descuamativă a palmelor şi suprafeţei plantare a tălpilor, asociată cu parestezii, putând ajunge în situaţii severe până la eroziuni şi ulceraţii profunde cu impotenţă funcţională totală.

Toxicităţi cutanate mai rar observate după administrarea de doxorubicină liposomală includ: rash, ulceraţii, dermatită, depigmentare, eritem multiform, psoriazis, urticarie şi necroză.

Extravazarea citostaticului (în special doxorubicină, actinomicină D, melfalan, paclitaxel) la locul administrării determină necroză atonă, a cărei severitate şi extensie depinde de cantitatea extravazată şi necesită de cele mai multe ori grefă cutanată.

Toxicitatea vasculară

Tromboembolismul este o complicaţie frecventă la pacienţii cu cancer. Riscul crescut de tromboză este datorat eliberării de către tumoră a unui factor tisular cu efect procoagulant, responsabil pentru declanşarea cascadei de coagulare extrinsecă. De la manifestarea cea mai frecventă (tromboza venoasă acută, TVA) până la manifestări severe (tromboza venoasă profundă, TVP, şi embolia pulmonară, EP), boala

tromboembolică reprezintă o problemă asociată în primul rând bolii neoplazice, dar şi administrării chimioterapiei (risc de TVP de 2-30% la administrarea de chimioterapie). Alţi factori particular favorizanţi la pacientul oncologic sunt: repausul la pat prelungit, utilizarea cateterelor centrale intravenoase sau intra-arteriale, intervenţiile chirurgicale prelungite (TVP 10-50%, EP 1-15%), radioterapia (TVP 3-8%), hormonoterapia.

Astfel, numeroşi agenţi chimioterapici determină frecvent flebită chimică şi TVA: mecloretamina, antraciclinele, nitrozureele, mitomicina C, 5-fluorouracil, dacarbazina şi epipodofilotoxinele; L-asparaginaza inhibă sinteza proteică (inclusiv a factorilor de coagulare sau a antitrombinei III), determinând fie hemoragie fie tromboză, în special la pacienţii cu tulburări ale hemostazei.

Tratamentul empiric cu heparine cu greutate moleculară mică scade riscul de tromboză, fără a induce un risc de hemoragie suplimentar, în absenţa altor factori de risc; nu este necesară monitorizarea timpilor de sângerare şi de coagulare în cursul tratamentului.

Tabelul 8. Efectele secundare ale chimioterapiei

Efecte secundare imediate
Durerea la locul perfuziei
Senzaţia de rece de-a lungul venei
Eritem cutanat de-a lungul şi adiacent venei
Eritem facial
Eritem generalizat
Hipotensiune
Reacţii de hipersensibilizare
Anafilaxia
Gust şi miros anormal
Efecte secundare pe termen scurt
Anorexia
Greaţa şi vărsăturile
Stomatita, mucozita
Posibila recidivă a reacţiilor cutanate la radioterapie
Durere la nivelul tumorii sau a articulaţiilor vecine
Senzaţie de rău
Sindrom gripal incluzând febra
Cistita chimică
Hematuria
Urina roşie/ urina verde
Constipaţia
Diareea
Efecte secundare pe termen lung (cumulative)
Supresia măduvei osoase hematogene
Alopecia
Reacţiile cutanate: rash, inflamaţie, pigmentare, fotosensibilitate
Modificări ale unghiilor
Fibroza pulmonară

Tromboflebita
Insuficienţa cardiacă congestivă
Disfuncţia hepatică
Disfuncţia renală
Tulburările sexuale: amenoreea, sterilitatea, posibile leziuni cromozomiale
Probleme neurologice: neuropatia periferică, astenia musculară, diminuarea auzului, ileus paralitic, atonia vezicii urinare
Toxicitatea SNC: astenia, letargia, depresia, cefaleea.

Toxicitatea tardivă

Toxicitatea specifică de agent

Pentru diferiţi agenţi, calea de detoxifiere şi eliminare (hepatică, renală) sau o afinitate particulară pentru un anumit ţesut determină o toxicitate (în general cronică) dependentă de doza-cumulativă (totală) de citostatic:

- hepatică (metotrexat în doze mari);
- renală (cisplatin, metotrexat în doze mari);
- cardiacă (antracicline: cardiomiopatie; 5-fluorouracil: spasm coronarian);
- pulmonară (bleomicin);
- neurologică (vincristină, cisplatin, oxaliplatin, taxani);
- otică (cisplatin) etc.

Carcinogeneza secundară (apariţia celui de-al doilea cancer)

Leucemia mieloidă acută poate apare după chimio-radioterapie concomitentă, sau ca urmare a chimioterapiei cu agenţi alchilanţi; administrarea de epipodofilotoxine (etoposid) a fost asociată cu apariţia leucemiei acute non-limfocitare refractare. Acest eveniment advers este mai evident, după intervale de timp variabile (5-30 ani) la supravieţuitorii unui cancer diagnosticat la vârste tinere (*ex*. limfoame, tumori germinale).

De exemplu, incidenţa maximă a leucemiei acute la pacienţii vindecaţi de boală Hodgkin se regăseşte la 5-7 ani după tratament, cu un risc de 6-12% în decurs de 15 ani. Prezenţa unui sindrom anemic cronic la aceşti pacienţi trebuie să atragă atenţia asupra posibilităţii apariţiei unui sindrom mielodisplazic sau unei leucemii.

Toxicitatea cardiacă

Este frecvent cronică (alterări cronice ale fibrei miocardice, asociate cu insuficienţă cardiacă congestivă) şi, mai rar, acută (injurii directe, cu disritmii).

Cele mai cardiotoxice citostatice sunt *antraciclinele* (doxorubicin, epirubicin, daunorubicin), a căror patogeneză este parţial mediată de radicalii liberi, cu perturbarea funcţiilor mitocondriale.

Toxicitatea antraciclinelor se poate manifesta ca disfuncţie cardiacă acută, particular supraventriculară, sau tahiaritmii (administrarea în bolus), inclusiv la pacienţi fără comorbidităţi cardio-vasculare preexistente. Aritmiile pot fi asociate cu alte modificări ECG, inclusiv modificări ale segmentului ST, microvoltaj, flutter,

ectopie ventriculară şi atrială. Aceste efecte acute pot surveni la peste 40% dintre pacienţii ce primesc doxorubicin şi sunt frecvent tranzitorii.

Riscul de a dezvolta cardiomiopatie este în relaţie cu *doza totală cumulativă* de antracicline, astfel, riscul de a dezvolta cardiomiopatie clinic semnificativă este de 7% la doze de 550 mg/m^2, de 15% la 600 mg/m^2 şi de 30-40% la 700 mg/m^2 de doxorubicin. Alţi factori de risc includ *iradierea mediastinală* (reduce dozele-prag totale acceptabile şi poate, de asemenea, accelera procesul de aterogeneză, conducând prematur la cardiopatie ischemică cronică dureroasă) şi *vârsta avansată*.

Dozele foarte mari de ciclofosfamidă şi ifosfamid utilizate în protocoalele de transplant pot contribui la cardiomiopatia dilatativă; 5-fluorouracil este asociat cu apariţia durerilor precordiale prin mecanism coronarotoxic (spasm) (7,8).

Disfuncţia gonadică

Unele citostatice (în special alchilanţii) determină alterarea funcţiei reproductive prin:

- azoospermie (frecvenţă până la 100% din cazuri, uneori reversibilă după terminarea terapiei; impune prelevarea şi conservarea prealabilă a spermei la pacienţii tineri);
- amenoree secundară (survine la 3-4 luni după chimioterapie; recuperarea este variabilă şi depinde de vârsta la care a fost început tratamentul citostatic – la femeia tânără, poate ajunge la peste 50% din cazuri).

Nu au fost semnalate anomalii particulare fetale la copii născuţi din părinţii cu neoplasme vindecate cu chimioterapie.

Toxicitatea pulmonară

Toxicitatea la nivelul aparatului respirator este datorată leziunilor (directe sau indirecte) atât endoteliale, cât şi epiteliale (pneumocitare), datorate agenţilor citotoxici de tip bleomicină, mitomicină C, busulfan, derivaţi de nitrozuree. Prezentarea clinică se poate încadra în 3 categorii majore: *pneumonita/fibroza pulmonară* (cea mai frecventă), *pneumonita de hipersensibilizare* şi *edemul pulmonar non-cardiogen*, însă acestea nu sunt reciproc exclusive.

Toxicitatea neurologică

Se manifestă prin alterări ale conştienţei, disfuncţii cerebeloase, ototoxicitate sau neuropatie periferică datorată inflamaţiei, leziunilor sau degenerării fibrelor neurale. Cauza cea mai frecventă de neurotoxicitate la pacienţii neoplazici este chimioterapia cu alcaloizi de Vinca, derivaţi de platină, taxani, procarbazină, doze mari de metotrexat, ifosfamidă, citarabină sau agenţi biologici (bortezomib, interleukină-2, talidomidă).

Toxicitatea neurologică periferică poate surveni după administrarea *alcaloizilor de Vinca*, ce pot determina manifestări de tipul polinevritei. *Derivaţii de platină* determină o neurotoxicitate periferică importantă, de tip cumulativ.

Manifestările neurologice de tip central (manifestări convulsive) observate după *vincristină* sunt rare. Administrarea de *5-fluorouracil* şi *citarabină* în doze crescute poate fi responsabilă de sindroame cerebeloase uneori ireversibile. Administrarea intratecală repetată de *metotrexat* poate fi responsabilă de arahnoidită, iar administrarea

i.v. de *metotrexat* simultan cu radioterapia determină uneori atrofie corticală cu dilataţie ventriculară şi apariţie tardivă de calcificări în substanţa albă.

Toxicitatea endocrinologică

După tratamentul cancerului pot surveni disfuncţii endocrine. De exemplu, menopauza precoce poate apare la pacientele tratate adjuvant pentru cancer mamar şi poate fi considerată un semn de eficacitate a chimioterapiei. Riscul este în relaţie cu vârsta, mai mare la femeile cu vârste peste 30 ani la momentul tratamentului (9,10).

Chimiorezistenţa

Rezistenţa la citostatice reprezintă obstacolul major al succesului terapeutic şi unul din motivele majore ale discordanţei observate între chimiosensibilitatea modelelor experimentale şi eşecurile clinice. Chimiorezistenţa poate fi:

a) temporară (conjuncturală) – celulele nu posedă mecanisme proprii de rezistenţă, însă medicamentul nu poate atinge ţinta celulară (8).

b) permanentă – celulele tumorale dispun de mecanisme biologice proprii de rezistenţă (condiţionare genetică), care poate fi:

- *intrinsecă* (de novo, *constituţională*, *primară*, *naturală*) – se referă la rezistenţa (non-responsivitatea) iniţială (înainte de orice tratament) a unei tumori (*ex*. cancerele renale, melanomul malign)
- *secundară* (*câştigată*) – cel mai secundară unor mutaţii apărute în urma expunerii la un citostatic, după un tratament iniţial de succes.

F. Mecanismele rezistenţei la citostatice

Există trei categorii de bază (cinetică, biochimică, farmacologică) ale rezistenţei la chimioterapie, ale cărei mecanisme generale sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9. Mecanismele generale ale rezistenţei la citostatice (9).

Mecanisme celulare şi biochimice
Descreşterea acumulării de citostatic: descreşterea influxului sau creşterea efluxului; perturbarea circulaţiei intra-celulare a citostaticului
Scăderea activării metabolice sau creşterea inactivării citostaticului sau a metaboliţilor intermediari
Creşterea reparării leziunilor induse de citostatice la nivelul ADN-ului, proteinelor şi membranelor
Alterarea (cantitativă şi calitativă) ţintelor citostaticelor
Modificarea nivelelor de cofactor sau a nivelelor de metaboliţi
Alterarea expresiei genelor: mutaţii ADN, amplificări, deleţii; alterarea transcripţiei, translaţiei sau procesării post-transcripţie; alterarea stabilităţii macromoleculelor
Mecanisme relevate numai *in vivo*
Existenţa barierelor farmacologice şi anatomice (sanctuarele tumorale)
Interacţiuni gazdă-citostatic: creşterea inactivării sau scăderea activării citostaticului în ţesuturile normale; creşterea relativă a sensibilităţii la citostatice a ţesuturilor normale (toxicitate)
Interacţiuni gazdă-tumoră

1. Rezistenţa temporară (conjuncturală)

Sanctuarele farmacologice (SNC, testicul)

Se consideră că *bariera hemato-encefalică* (BHE), precum şi aşa-numita *„barieră hemato-testiculară”* delimitează sanctuare farmacologice.

BHE este constituită de peretele endotelial continuu al capilarelor cerebrale, caracterizat de joncţiuni intercelulare foarte strânse; prezintă o permeabilitate selectivă, dependentă de energie, spre deosebire de capilarele sistemice ce permit difuzarea oricărei molecule cu greutatea moleculară (GM) <30kDA. Mai mult, glicoproteina P (Pgp-170, cunoscută şi ca proteina multidrog rezistenţei, MDR1) este exprimată în celulele endoteliale din BHE.

Pentru a difuza pasiv prin BHE, citostaticele trebuie să aibă GM <20 kDa, să fie neionizabile şi liposolubile. De exemplu, doxorubicina nu difuzează întrucât are GM crescută, este hidrosolubilă şi legată de proteinele plasmatice în proporţie de 50-90%; etoposidul este lipofil, dar cu molecula prea voluminoasă şi, de asemenea, legat de proteinele plasmatice; nitrozureele, busulfanul, ciclofosfamida şi cisplatinul difuzează mai uşor prin BHE.

BHE nu este eficientă decât în mică măsură în cazul metastazelor cerebrale macroscopice (sau a tumorilor cerebrale primitive). S-a demonstrat că atunci când metastazele cerebrale sunt sincrone cu boala sistemică, rata de răspuns este aceeaşi pentru metastazele SNC ca şi pentru sediile extracerebrale. Excepţia o reprezintă metastazele cerebrale ale sarcoamelor de părţi moi, în care citostaticul de elecţie, doxorubicina, este reputată pentru accesul cerebral redus. Pe de altă parte, BHE este reală în cazul metastazelor cerebrale microscopice, chimioterapia sistemică nefiind eficace pentru reducerea apariţiei metastazelor cerebrale clinic manifeste; aceasta justifică iradierile craniene profilactice (9,10).

Rezistenţa datorată fenomenului de cinetică celulară

Tumorile voluminoase sunt în general refractare la chimioterapie, în principal datorită modificării cineticii celulare (scăderea fracţiei de proliferare, creşterea numărului de celule în faza G0, reducerea vascularizaţiei).

Strategii de combatere a rezistenţei datorate cineticii celulare includ:

- reducerea volumului tumoral (debulking) prin chirurgie sau radioterapie
- utilizarea combinaţiilor citostaice care să includă agenţi activi şi în faza G0 a ciclului celular (precum alkilanţii)
- combinarea chimioterapicelor pentru a preveni faza de „scăpare” sau sincronizarea populaţiei celulare pentru a creşte fracţia de celule distruse.

2. Rezistenţa permanentă

Poate fi ***primară*** (de la prima expunere la citostatic) sau ***secundară*** (celulele maligne sunt iniţial sensibile la citostatic, chimiorezistenţa instalându-se ulterior).

Rezistenţa primară (generală)

- Heterogenitatea celulelor tumorale

În diferitele subpopulaţii de celule tumorale pot apare mutaţii spontane înaintea expunerii la chimioterapie. Unele dintre aceste subpopulaţii sunt rezistente nativ la

medicaţie, iar proliferarea acestora poate deveni predominantă după ce chimioterapia a eliminat liniile celulare sensibile.

Ipoteza Goldie-Coldman presupune că dezvoltarea rezistenţei la drog survine invariabil, ca urmare a mutaţiilor spontane care apar în cursul proliferării celulare, independent de rezistenţa moştenită (nativă), datorită instabilităţii genice şi heterogenicităţii celulare a unei tumori. Aceste mutaţii care conferă rezistenţă la chimioterapie ar apărea atunci când numărul de celule ajunge la 10^3-10^6, număr substanţial mai mic decât limita detectabilităţii clinice (10^9 celule, pentru o tumoră de 1 cm^3).

Probabilitatea ca o tumoră să conţină subpopulaţii celulare iniţial rezistente ar varia deci direct proporţional cu dimensiunea acesteia şi cu rata de mutaţii inerente. Astfel, dacă o tumoră se dezvoltă dintr-o singură celulă chimiosensibilă va avea 90% şanse de a fi curabilă la o populaţie de 10^5 celule, dar aproape nici o şansă de vindecare când aceasta atinge 10^7 celule. Deci, o tumoră de 1cm^3 ar trebui să fie virtual incurabile, cel puţin prin monoterapie. Modelul Goldie-Coldman sugerează că şansele maxime de vindecare pot apare când toate citostaticele active disponibile sunt administrate simultan (practic imposibil!).

Consecinţa logică a acestei teorii este aceea că cea mai bună strategie terapeutică în cancer este iniţierea tratamentului în stadii tumorale cât mai precoce, înainte ca celulele maligne să-şi dobândească capacitatea de chimiorezistenţă (11).

Rezistenţa secundară (specifică)

Numeroşi agenţi (în special antimetaboliţii) pot determina modificări mutaţionale unice specifice şi, în consecinţă, o rezistenţă particulară a tumorii la aceştia. În alte situaţii însă, o modificare mutaţională după expunerea la un singur drog poate conduce la rezistenţă şi faţă de altele, aparent fără relaţie cu expunerea iniţială (rezistenţă încrucişată).

- Enzimele catabolice

Expunerea la drog poate induce producţia enzimelor catabolice care determină rezistenţa la drog. Drogul este catabolizat mai rapid în celulă prin mecanismul de amplificare genică a ADN-ului pentru enzimele catabolice specifice.

Ex.: deaminaza dezactivează citarabina, dihidrofolat-reductaza (DHFR) metabolizează metotrexatul.

- Enzimele de detoxifiere intracelulară

Activitatea crescută a unor enzime implicate în mod normal în metabolismul compuşilor intermediari sau al xenobioticelor poate fi responsabilă de apariţia rezistenţei la unele citostatice.

Glutationul (GSH) este esenţial pentru sinteza precursorilor ADN. Creşterea nivelelor de GSH a fost identificată în diferite cancere, dar nu şi în ţesuturile normale din jur. GSH şi enzimele înrudite (glutation-transferazele [GST], glutation-peroxidaza) inactivează radicalii liberi şi par să joace, de asemenea, un rol în inactivarea agenţilor alchilanţi (prin legare directă) crescându-le metabolizarea şi detoxifierea, sau prin repararea mutaţiilor ADN induse de către aceştia (8).

- Enzimele-ţintă

Rezistenţa se poate dezvolta prin scăderea accesului citostaticului la aceste enzime, alterarea structurii sau activităţii lor, şi creşterea ratei de reparare a ADN-ului.

Ex. Sistemul topoizomerazei II generează un model de rezistenţă numită impropriu *rezistenţa pleotropică atipică* sau *multidrog rezistenţa (MDR) atipic*ă, creându-se confuzii cu sistemul Pgp-170 (MDR1). Rezistenţa tip anti-topoizomerază II (AT-II) interesează agenţi intercalanţi (antracicline, mitoxantron, acridine, dactinomicina) şi neintercalanţi (etoposid, teniposid). Trebuie remarcat faptul că unii dintre aceştia fac parte şi din sistemul MDR1. Pe de altă parte, alcaloizii de Vinca, de exemplu, nu sunt incluşi în tipul de rezistenţă MDR–AT-II.

- Proteinele de transport

Expunerea la drog poate induce modificări adaptative de tipul hiperproducţiei proteinelor de transport transmembranar, care poate conduce la rezistenţă la acel drog (cantităţi mai reduse intră în celulă, sau cantităţi crescute sunt transportate în afara acesteia) (*ex*. proteina de transport a metotrexatului sau Pgp-170).

- Gena MDR1 (Pgp-170)

Procesul rezistenţei multidrog (numit şi rezistenţă pleiotropică) apare ca rezultat al inducţiei sau amplificării genei MDR1, al cărei produs este o glicoproteină membranară cu greutatea de 170 kDa (Pgp-170) care funcţionează ca pompă de export rapid al substanţelor chimice hidrofobe în afara celulei. Pgp-170 este un produs celular normal, fiind ca atare implicată în chimiorezistenţa primară a unor tumori cum ar fi cancerul renal, de colon şi al celulelor adrenale. Această glicoproteină mediază efluxul membranar al unor citostatice (alcaloizi de Vinca*,* antracicline, dactinomicină, epipodofilotoxine); celulele expuse devin rezistente la acestea, dar rămân sensibile la alte clase de citostatice (*ex*. agenţii alchilanţi, antimetaboliţii). Blocantele canalelor de calciu, amiodarona, chinidina, ciclosporina, fenotiazinele au fost studiate pentru acţiunea lor de a bloca efectele inducţiei Pgp-170.

- Pierderea apoptozei

Toate celulele, inclusiv cele maligne, prezintă un mecanism intact de replicare şi reparare, pentru a conserva informaţiile necesare propriei supravieţuiri. Pierderea apoptozei se manifestă prin creşterea frecventă a aneuploidei în cancerele care devin mai agresive şi care prezintă o frecvenţă mai mare a mutaţiilor genei supresoare p53 sau altor gene implicate în apoptoză.

Proteina TP53, sintetizată de gena p53, este un inductor puternic al apoptozei în celulele care prezintă mutaţii severe, ireparabile. Dacă în celula normală citostaticele ce determină leziuni ale ADN induc creşterea nivelelor TP53 normal (*wild type*) şi inhibarea *promoter*-ului genei MDR1, proteina mutantă TP53 (50% din toate tumorile) îl poate chiar stimula. Dereglarea căii p53 reprezintă un mecanism important de rezistenţă şi datorită supraexpresiei produşilor genelor responsabile pentru intrarea celulelor în faza S, de creştere celulară rapidă. Totuşi, deleţia p53 sau pierderea funcţiei TP53 nu se asociază întotdeauna cu chimiorezistenţa.

Bcl-2 este un supresor puternic al morţii celulare apoptotice. Mutaţiile inactivatoare ale genei Bcl-2 (sau a genelor înrudite, cum ar fi Bcl-xL, un omolog structural al Bcl-2) pot determina inhibarea apoptozei declanşate de radioterapia

cu radiaţii γ sau de către unii agenţi chimioterapici (bleomicin, cisplatin, etoposid, vincristină).

NF-κB (factorul *kappa*-B nuclear) determină prin activare o supresie puternică a stimulilor interni şi externi proapoptotici, incluzând diverse citokine, TNF-α şi radioterapia. Activarea expresiei NF-κB ca răspuns la chimioterapie reprezintă un mecanism important de inducere a chimiorezistenţei.

Relaţia dintre statusul p53, NF-κB, Bcl-2, cascada caspazelor, sensibilitatea şi rezistenţa la chimioterapie este evident foarte complexă, iar mecanismul chimiorezistenţei este multifactorial; nu este clar care dintre tipurile expuse mai sus contribuie predominant la instalarea rezistenţei la fiecare pacient individual.

- Cresterea reparării mutaţiilor ADN, proteinelor şi membranelor

Anomalii în repararea ADN-ului au fost identificate în numeroase cancere umane. Repararea ADN-ului este este un proces complex destinat să contracareze anomaliile survenite la nivelul ADN. Acestea pot deveni o cauză a rezistenţei la acţiunea chimioterapicelor citotoxice. Rupturile monocatenare sunt reparate de un complex proteic cre include polz (ADP-riboza)-polimeraza (PARP). În contrast, rupturile dublu catenare (DSB) sunt reprate de un alt complex care conţine proteinele codificate de genele BRCA. PARP sunt enzime care joacă un rol-cheie în procesele de reparare ale ADN-ului prin excizia bazelor-perechi. Blocarea PARP determină blocare reparării prin excizia bazelor ADN pereche şi acumularea leziunilor de tip ruptură monocatenară care pot conduce la rupturi dublu catenare şi la moartea celulei.

Celulele cu mutaţii ale genelor BRCA sunt deficiente în repararea mutaţiilor prin recombinare homologă şi nu au capacitatea de reparare eficientă. Inhibarea căilor de reparare ale ADN-ului coordonate de PARP (inhibitorii de PARP) este o strategie importantă pentru a maximaliza sensibilitatea tumorii la chimio- şi radioterapie. Cancerele cu mutaţii BRCA-1 şi BRCA-2 sunt extrem de sensibile la inhibitorii PARP comparativ cu celulele fără mutaţii (*wild-type*). Recent, inhibitorii PARP (olaparib, veliparib, rucaparib, talazoparib) au intrat în arsenalul terapeutic al unor cancere precum cancerele ovariene, bronho-pulmonare microcelulare sau cancerele mamare triplu negative cu BRCA mutant (3,9).

Alte mecanisme de chimiorezistenţă vor fi probabil identificate pe măsura acumulării cunoştinţelor despre reglarea ciclului celular, viaţa şi moartea celulară.

Principiile asocierii agenţilor citostatici

Pentru a creşte eficacitatea chimioterapiei este necesar ca: a) mai mulţi agenţi activi să fie administraţi într-o perioadă cât scurtă de timp posibilă şi cât mai precoce, la începutul creşterii tumorale şi b) agenţi multipli să fie administraţi simultan, fiind astfel mai eficienţi decât în administrare secvenţială, în doze crescute individual.

Combinarea agenţilor citostatici s-a efectuat atât empiric, cât şi raţional, prin aplicarea principiilor cineticii celulare şi calcularea rezistenţei la drog (modelul Goldie-Coldman) într-un set de reguli care stau la baza regimurilor polichimioterapice:

1. Se combină numai agenţi cu eficacitate probată în monoterapie.
2. Citostaticele se aleg astfel încât să nu-şi suprapună (sumeze) toxicitatea şi să se evite toxicitatea critică pe anumite organe.

3. Citostaticele trebuie să aibă mecanisme de acţiune diferite sau sinergice. Aceasta permite atacul celulelor maligne simultan la nivelul mai multor molecule-ţintă sau la căi biologice diferite, ceea ce ajută la diminuarea posibilităţii de instalare a chimiorezistenţei.
4. Citostaticele alese trebuie să prezinte mecanisme diferite de rezistenţă, ceea ce permite ca celulele tumorale care au dezvoltat chimiorezistenţă (spontan sau şi prin presiunea de selecţie exercitată de un citostatic) să poată fi atacată de alte citostatice pentru care aceasta nu s-a instalat.
5. Citostaticele trebuie administrate în doze optime, şi în scheme de manieră ciclică, cu intervale cât mai scurte posibil între cicluri, pentru a optimiza intensitatea/ densitatea dozei, permiţând totuşi refacerea ţesuturilor normale. Aceasta permite distrugerea unei fracţii mari de celule maligne cu o singură doză de citostatic şi împiedică apariţia eşecului „cinetic" şi chimiorezistenţei.
6. Doza de citostatic este un factor decisiv pentru succesul terapiei şi trebuie calculată individualizat pentru fiecare pacient, ţinând cont de greutate, înălţime, funcţie renală şi de toxicitatea cumulativă de organ a citostaticelor din protocol (1, 2, 3).

Indicaţii şi rezultate

Chimioterapia este indicată în următoarele circumstanţe:

- pentru a vindeca anumite neoplazii (*ex*. tumorile germinale);
- pentru a palia unele simptome la pacienţii cu cancere diseminate, când beneficiile potenţiale ale tratamentului îi depăşesc efectele secundare;
- pentru a trata pacientul asimptomatic:

- când neoplazia este agresivă şi tratabilă (*ex*. cancerul pulmonar *small cell*, leucemia acută, limfoamele)
- când tratamentul va scădea rata de recidivă şi creşte intervalul liber de boală sau supravieţuirea absolută (cancerul de colon stadiul III, cancerul mamar stadiul III, sarcoamele osteogene).
- în scopul de a permite o intervenţie chirurgicală conservatoare, mai puţin mutilantă (ex. cancerul de sân, laringe, esofag, anus, osteosarcoamele).

Contraindicaţiile chimioterapiei:

- *Contraindicaţii absolute*:
  - bolile neoplazice în stadiul terminal;
  - gravide (tratamentul se iniţiază numai după întreruperea sarcinii sau după primul trimestru de sarcină);
  - bolnavi denutriţi, caşectici, comatoşi, cu funcţie hematopoietică deprimată sau insuficienţa medulară recentă;
  - neoplazii curabile prin intervenţie chirurgicală radicală sau radioterapie curativă.
- *Contraindicaţii relative*:
  - indice de performanţă ECOG 3-4 (Karnofsky <70%);

- comorbidităţi severe (*ex*. insuficienţă renală/hepatică/cardiacă, infecţii severe, coagulopatii sau tulburări psihice), alte afecţiuni care pot fi agravate de administrarea citostaticelor (*ex*. fibroza pulmonară în cazul administrării bleomicinei), sau perturbări serioase ale valorilor unor constante hematologice sau biochimice (*ex*. anemie <8g%, hiponatremie);
- chimiorezistenţa evidentă a tumorii;
- copii <3 luni, persoane vârstnice (>75 ani), debilitate sau necooperante;
- inexistenţa condiţiilor pentru a evalua răspunsul tumorii la tratament şi a urmări şi trata efectele toxice secundare;
- speranţa de viaţă mult prea redusă pentru a permite obţinerea efectului citoreductiv tumoral al chimioterapiei;
- calitatea vieţii, chiar în cazul prelungirii supravieţuirii, insuficientă pentru a se putea afirma obţinerea unui beneficiu (pacienţi cu debilităţi severe);
- tumoră cu creştere lentă, incurabilă, dar asimptomatică (chimioterapia ar trebui amânată, pentru a putea fi folosită în scopul obţinerii paliaţiei simptomelor) (5).

Aplicaţii clinice

În prezent, chimioterapia este utilizată în diferite secvenţe terapeutice:

1. ***tratament primar*** – în cancerele chimiosensibile la care CHT este principala modalitate terapeutică
2. ***tratament iniţial*** sau ***neoadjuvant*** – în boala localizată, pentru care formele locale de tratament (chirurgia, radioterapia sau ambele) sunt ineficace prin ele însele, sau în care acestea ar putea fi aplicate ulterior într-un mod mai conservator (prezervarea organului afectat);
3. ***administrare concomitentă (cel mai frecvent împreună cu radioterapia)***
4. ***tratament adjuvant*** – concomitent sau secvenţial după metodele locale de tratament (chirurgia, radioterapia sau ambele);
5. ***tratament loco-regional*** – instilarea directă în sanctuare (intratecal) sau ca perfuzie directă ale sediilor specifice ale corpului afectate de cancer (perfuzia de membru izolat în melanomul malign al extremităţilor).
6. ***tratamet paliativ*** - în tumorile avansate sau pentru care nu există un alt tratament eficace, cu viză paliativă

A. Chimioterapia primară (de inducţie)

Se utilizează asociaţii de chimioterapice cunoscute ca active, administrate în doze optime, pe perioade variabile de timp.

Exemple de neoplasme pentru care chimioterapia este principala modalitate terapeutică sunt următoarele:

- Leucemiile acute
- Limfoamele Hodgkin şi non-Hodgkin, limfomul cerebral primar
- Mielomul multiplu
- Tumorile cu celule germinale (*ex*. cancerele de testicul)
- Coriocarcinomul placentar

- Tumorile Wilms
- Rabdomiosarcomul embrionar
- Cancerul ovarian
- Cancerul bronho-pulmonar cu celule mici (*small cell*) etc.

Pe de altă parte, cancerele renale, melanoamele maligne sau cancerele digestive sunt considerate puţin chimiosensibile, strategia terapeutică iniţială în aceste tumori tinzând să includă alte modalităţi de abordare, dacă acestea sunt aplicabile (1, 5).

B. Chimioterapia neoadjuvantă

Chimioterapia neoadjuvantă se referă la utilizarea chimioterapiei ca tratament iniţial (anterior celui loco-regional) la pacienţii care se prezintă cu un cancer localizat pentru care terapiile locale (chirurgia, radioterapia sau ambele), deşi aplicabile, sunt mai puţin sau incomplet eficace dacă administrate în acel moment. Chimioterapia neoadjuvantă are ca scop reducerea volumului tumoral pentru a putea efectua terapia locală în condiţii optime.

Exemple de neoplasme pentru care chimioterapia neoadjuvantă este indicată în boala local-avansată sunt:

- Cancerul anal
- Cancerul de vezică urinară
- Cancerul mamar
- Cancerul de col uterin
- Cancerele gastro-esofagiene
- Cancere bronho-pulmonare
- Cancerele ORL (*ex*. cancerul laringian)
- Cancerul ovarian
- Sarcomul osteogenic
- Cancerul rectal
- Sarcoamele de părţi moi etc.

Avantajele chimioterapiei neoadjuvante sunt multiple:

- reduce potenţialul de diseminare metastatică al tumorii, prin acţiunea asupra micrometastazelor presupuse ca existente deja la momentul diagnosticului;
- obţine în general o diminuare locală a volumului tumoral care creşte şansa chirurgului de a practica o rezecţie completă (în limite de siguranţă) şi facilitează utilizarea unor intervenţii chirurgicale conservative din punct de vedere funcţional şi/sau estetic („reconvertirea" chirurgicală);
- permite aprecierea chimiosensibilităţii tumorii, obiectivată ulterior prin examenul histologic al piesei prelevate chirurgical (*ex*. osteosarcoame)

Principalul dezavantaj al acestei opţiuni, în cazul unui răspuns terapeutic nesatisfăcător sau incomplet (datorită volumului crescut tumoral sau chimiorezistenţei), constă în faptul că nu aduce nici un beneficiu de supravieţuire pacientului, putând chiar favoriza diseminarea malignă prin amânarea tratamentelor locale.

C. Chimioterapia adjuvantă

Una dintre cele mai importante roluri ale chimioterapiei este ca adjuvanţă după tratamentul loco-regional radical cu viză curativă (chirurgia şi/sau radioterapia). Scopul chimioterapiei adjuvante este eradicarea celulelor restante şi/sau a micrometastazelor, pentru a reduce incidenţa recidivei locale şi sistemice, şi a ameliora astfel supravieţuirea pacienţilor. Atunci când este administrată în doze şi scheme optime, are un rol potenţial curativ (viză curativă) după rezecţia chirurgicală completă a tumorii primare; beneficiile clinice sunt optime când chimioterapia este administrată în asociere cu radioterapia, concomitent sau secvenţial, însă această asociere nu este aplicabilă în toate tipurile de cancer.

Chimioterapia adjuvantă este indicată în programul terapeutic al acelor cancere local-avansate ce prezintă un risc crescut de metastazare şi pentru care există citostatice eficace (cancer mamar, de colon, gastric, bronho-pulmonar non-microcelular, ovarian etc.) (11).

Exemple de neoplasme pentru care chimioterapia adjuvantă este indicată cu viză curativă (după chirurgie sau radioterapie) sunt:

- Cancerul mamar
- Cancerul colo-rectal
- Osteosarcomul
- Tumora Wilms
- Cancerul gastric
- Cancerul bronho-pulmonar non-microcelular
- Cancerul pancreatic
- Astrocitomul anaplazic/glioblastomul etc.

Pentru alte localizări neoplazice precum sarcoamele de părţi moi cu grade crescute de malignitate, cancerele sferei ORL, alte cancere digestive, beneficiile chimioterapiei adjuvante urmează a fi demonstrate de studiile comparative. În absenţa unor astfel de evidenţe, chimioterapia adjuvantă pentru aceste cancere nu se recomandă ca tratament de rutină.

Condiţiile de eficacitate a chimioterapiei adjuvante sunt:

- disponibilitatea unor citostatice eficace într-o anumită localizare;
- excizia chirurgicală a formaţiunilor tumorale cunoscute;
- iniţierea cât mai rapid posibil postoperator (la 3-4 săptămâni);
- administrarea în dozele maxime tolerate;
- continuarea pentru o perioadă de timp limitată;
- administrarea intermitentă (atunci când este posibil), pentru a minimaliza imunosupresia (3, 12, 13).

D. Asociaţia chimio-radioterapie

Chimio- şi radioterapia sunt complementare; integrarea celor două modalităţi terapeutice conducând la succese terapeutice într-un număr de tumori. Chimioterapia poate reduce evoluţia bolii locale şi eradica micrometastazele, dar controlul eficace a bolii loco-regionale în unele situaţii reclamă radioterapia („cooperare spaţială”).

De peste un sfert de secol, cele două modalităţi au fost frecvent asociate în variate secvenţe terapeutice, în speranţa ameliorării controlului local cât şi prevenirii apariţiei metastazelor după tratamentul tumorii primitive. Chimioterapia poate creşte eficacitatea radioterapiei prin:

- *efectul de radiopotenţializare* – împiedicarea reparării leziunilor celulare induse de radioterapie
- *efectul de radiosensibilizare* – creşterea radiosensibilităţii celulelor hipoxice, ce sunt cunoscute ca radiorezistente
- *efectul de cooperare spaţială* – eliminarea celulelor tumorale aflate în afara volumului iradiat.

Practic, există două modalităţi de asociere a chimio-radioterapiei: *secvenţială* şi *concomitentă*.

- *Administrarea secvenţială*

Radio- şi chimioterapia se succed în timp, dar sunt administrate la intervale apropiate, în scopul aplicării celor două tratamente la maximul dozei tolerate, fără a creşte toxicitatea secundară (în special cea hematologică). Este utilizată în tumorile puţin sensibile la radioterapie, când riscul de diseminare este crescut (*ex*. cancere pulmonare non-microcelulare, boala Hodgkin). În administrarea secvenţială, chimioterapia precede de obicei radioterapia, deoarece necesită un pat vascular tumoral adecvat şi o chimiosensibilitate nealterate de iradiere.

- *Administrarea concomitentă*

Asocierea chimio- cu radioterapia se bazează pe efectul de radiosensibilizare al unor citostatice (cisplatin, hidroxiuree, taxani, 5-fluorouracil, mitomicina C, gemcitabina), ceea ce determină efecte antitumorale crescute comparativ cu radio- sau chimioterapia singură. Dozele de citostatic sunt diminuate în acest caz, datorită riscului crescut al efectelor secundare sumate. Capecitabina este o fluoropirimidină orală (prodrog) care imită farmacocinetica 5-fluorouracil în perfuzie continuă şi este convertită activ în acest metabolit activ de către enzima timidilat fosforilază (care prezintă activitate crescută în ţesutul tumoral, comparativ cu ţesuturile normale). Localizările neoplazice în care asocierea concomitentă chimio-radioterapie a relevat rezultate promiţătoare sunt: cancerul de col uterin, anal, gastric, pancreatic, esofagian, rectal, de vezică urinară, bronho-pulmonar microcelular (stadii limitate la torace) şi non-microcelular local-avansat (12).

E. Tratamentul loco-regional

Terapia loco-regională presupune administrarea directă, peri- sau intra-tumorală a agenţilor antineoplazici cu scopul diminuării toxicităţii sistemice şi creşterii concentraţiei de substanţă activă la nivelul tumorii. În practica clinică, se utilizează instilaţiile cu antracicline în cancerele de vezică urinară, administrarea intratumorală de metotrexat în cancerele scuamoase ale pielii, administrarea intracerebrală în glioblastom sau administrarea de 5-fluorouracil în nodulii de permeaţie din cancerul mamar (14).

F. Chimioterapia paliativă

Scopul chimioterapiei paliative a fost în trecut de a ameliora calitatea vieţii în momentul în care boala era diseminată. În prezent, datorită progreselor înregistrate în

ultimii ani, chimioterapia a ajuns să prelungească şi supravieţuirea în boala metastatică, realizând nu doar controlul simptomelor, ci şi deseori scăderea dimensională a tumorilor sau chiar dispariţia lor (răspunsul complet).

G. Chimioterapia perioperatorie

Administrarea chimioterapiei preoperator (3 cicluri), urmată de rezecţia chirurgicală şi chimioterapie postoperatorie reprezintă o conduită aplicabilă tumorilor local-avansate potenţial rezecabile.

Modalităţi de administrare

A. Chimioterapia intravenoasă

Este modalitatea principală de administrare a marii majorităţi a citostaticelor, fie pe venă periferică, fie, mai frecvent în prezent, prin cateter venos central, cu sau fără pompă de infuzie.

B. Chimioterapia în perfuzie continuă

Se administrează timp de 48-120 ore, cu sisteme de pompă programabilă care permit menţinerea unei expuneri prelungite a celulelor tumorale la agenţii citotoxici şi totodată o ameliorare a toleranţei pacientului la efectele secundare imediate ale citostaticelor (mai ales cele hematologice). Această modalitate este indicată în tumorile cu o cinetică lentă şi puţin chimiosensibile. Citostaticele frecvent utilizate în perfuzie continuă sunt 5-fluorouracil, cisplatin, citarabina.

C. Chimioterapia intraperitoneală

Chimioterapia intraperitoneală (CIP) reprezintă o modalitate de a obţine o concentraţie crescută de substanţe citotoxice în contact direct cu seroasa peritoneală, care posedă un *clearance* scăzut faţă de circulaţia sistemică. Substanţele cu greutate moleculară crescută şi lipofilie scăzută prezintă un avantaj farmacologic. Cancerele ovariene şi unele cancere digestive cu diseminare peritoneală sunt principalul domeniu de aplicare a CIP. Citostaticele utilizate sunt cisplatin (cel mai frecvent), 5-fluorouracil, paclitaxel, thiotepa, mitoxantron. Eficacitatea lor este crescută când leziunile peritoneale au dimensiuni reduse (diametru <1cm).

D. Chimioterapia intra-arterială

Constă în administrarea chimioterapicelor direct în circulaţia nutritivă a tumorii, după introducerea unui cateter intra-arterial (CIA). Această modalitate permite creşterea concentraţiei intratumorale a produselor citotoxice şi expunerea minimă sistemică la efectele secundare. Cele mai frecvente localizări neoplazice în care se foloseşte CIA sunt:

- metastaze hepatice (cancere de colon): perfuzii cu 5-fluorouracil sau floxuridină (FUDR);
- tumori hepatice primitive: chemoembolizare cu doxorubicin şi lipiodol;
- melanoame maligne, sarcoame de părţi moi şi osteosarcoame ale extremităţilor: perfuzie de membru izolat;
- tumorile cerebrale recidivate: administrare intracarotidiană de carmustin (BCNU) şi cisplatin;
- tumori pelvine (cancere de col uterin şi vezică urinară).

Studiile clinice privind CIA demonstrează procente semnificativ crescute ale răspunsului local al tumorii, comparativ cu administrarea intravenoasă a citostaticelor, dar nu au relevat încă avantaje substanţiale în ceea ce priveşte supravieţuirea generală. Toxicitatea tratamentului intra-arterial poate fi crescută (15).

E. Chimioterapia orală

Scopul acestei modalităţi terapeutice este de a obţine o durată de expunere mai lungă la medicament şi reprezintă o modalitate comodă de administrare în condiţii de ambulator la cei cu status biologic depreciat. Chimioterapia orală poate juca un rol în tratamentul limfoamelor non-hodgkiniene, cancerelor de sân, cancerelor de ovar, cancerelor digestive şi a celor bronho-pulmonare cu celule mici. Toleranţa digestivă este strict legată de produsul utilizat. Printre citostaticele orale mai frecvent utilizate sunt: capecitabina, UFT, vinorelbina, temozolomid, etoposid, hexametilmelamina, lomustin (CCNU), procarbazina.

Cronoterapia

Cronoterapia presupune modificarea ritmului şi momentului administrării chimioterapicelor în funcţie de ritmul circadian în vederea maximizării beneficiului şi scăderii efectelor secundare. Pare să fie una din modalităţile de ameliorare a indexului terapeutic (reducerea toxicităţii şi posibil creşterea eficacităţii) pentru cel puţin 20 de citostatice. Explicaţia ar consta în existenţa unor *bioritmuri ale sistemelor enzimatice hepatice de metabolizare* (glucuronidare, sulfatare, conjugarea glutationului), *ale susceptibilităţii la citostatice* (concentraţia receptorilor, apărarea contra leziunilor provocate de radicalii liberi, sistemul GSH), *al diviziunilor celulare* (medulare şi gastro-intestinale). Cronoterapia se bazează pe posibilitatea de a exploata un asincronism citokinetic între tumoră şi ţesutul gazdă. Alegerea momentului administrării chimioterapiei s-ar baza pe determinarea momentului în care există, de exemplu pentru antimetaboliţi, cel mai mare procent de celule tumorale în faza S (3).

Rezumat

Istoric, chimioterapia citotoxică a fost utilizată ca tratament principal, după eşecul terapiilor locale (primară sau paliativă), actual rolul său fiind extins la tumorile local-avansate (neoadjuvantă) şi boala rezecabilă chirurgical dar cu risc crescut de metastazare (adjuvantă).

Chimioterapia citotoxică nu prezintă o specificitate absolută asupra celulelor maligne; eficacitatea sa se bazează pe diferenţa cineticii de creştere dintre celulele tumorale şi cele normale, chimioterapia fiind în special activă asupra în ţesuturile cu rată mare de creştere; lipsa de specificitate determină un grad de toxicitate în ţesuturile normale, în special cele cu *turn-over* rapid (măduva hematogenă, mucoase, tegumente şi fanere, gonade).

Obstacolele esenţiale în utilizarea chimioterapiei se datorează dezvoltării fenomenului de chimiorezistenţă şi toxicităţii secundare crescute în ţesuturile normale.

Alegerea chimioterapiei la un anumit pacient va ţine cont de vârstă, statusul de performanţă şi cel nutriţional, terapiile anterioare şi comorbidităţi.

Caracteristicile individuale ale agenţilor citostatici includ clasa farmacologică, mecanismul de acţiune, forma de prezentare, dozajul, calea de administrare, farmacocinetica, interacţiunile medicamentoase, indicaţiile metabolice şi profilul de toxicitate.

Bibliografie

1. Tredaniёl J. Cancer drugs- a practical approach to drugs avaible to us . Eska Publishing 2015: 21- 186.
2. Toumeh A, Skeel RT. Classification, use and toxicity of clinicallly useful chemotherapy and molecular targeted therapy. In Khleif SN, Rixe O, Skeel RT (eds) Skeel's Handbook of Cancer Therapy. 9th edition, Wolters Kluwer.2016: 667-846.
3. DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, (eds). DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer - Principles and practice of oncology. 10th edition, Philadelphia: Wolters Kluwer 2015: 174-236.
4. Collins JM Cancer Pharmacology. In Niderhuber JE, Armitage GO, Dorowshow JH, Kastan MB, Tepper JE (eds). Abeloff's Clinical Oncology. 5th edition Elsevier Saunders 2014: 434-484.
5. Lyman GH, Cassidy J, Bisset D, Spence AJR, Payene M, ed. Oxford Handbook of oncology. 4th edition, Oxford University Press, 2015: 83- 109.
6. Tobias J, Hochhauser D (eds) Cancer and its management. 7th edition, Willey Blackwell 2015: 81-112.
7. Casciato DA. Cancer chemotherapeutic agents. In Casciato DA, Territo MC. Manual of clinical oncology.7th edition Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins 2012: 53-124.
8. Boemer LM, Sara Butler K, Janelle Mann. Principles of cancer therapy. in Govindan R, Morgensztern D (eds) ed. The Washington Manual of Oncology. 3nd edition, Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015: 54-78.
9. Skeel R. Biologic and pharmacologic basis of cancer chemotherapy. In Khleif SN, Rixe O, Skeel RT (eds) Skeel's Handbook of Cancer Therapy. 9th edition, Wolters Kluwer.2016: 1-17.
10. Dy GK, Ajei AA. Principles of chemotherapy. In: Chang AE, ed. Oncology - an evidence-based approach. New York: Springer, 2006: 14-40.
11. Miron L, Miron I, ed. Chimioterapia cancerului: principii şi practică. Iaşi: Editura Kalos, 2005: 3-75.
12. Freter CE, Perry MC. Principles of chemotherapy. In: Perry MC, ed. The chemotherapy source book. 4th edition, Philadelphia: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins 2008: 30-36.
13. Wilkes GM, Barton-Burke M, ed. Oncology Nursing Drug Handbook. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers, 2009: 2-329.
14. See WA, Xia Q. Regional chemotherapy for bladder neoplasms using continuous intravesical infusion of doxorubicin: impact of concomitant administration of dimethyl sulfoxide on drug absorption and antitumor activity. J Natl Cancer Inst. 1992 Apr 1; 84(7):510–5.
15. Ye M, Li X, Liu W, Tao H, Yan J. Evaluating the efficacy and safety of continuous arterial infusion chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in treating oral cancer. J Cancer Res Ther. 2016;12(5):47
16. Dana Stănciuleanu, Andreea Lăzescu. Bazele tratamentului chimioterapic. Oncologie generală, manual universitar. București, 2019.

CAPITOLUL

XI

TERAPIILE MOLECULARE ŢINTITE

Lucian Miron, Simona Volovăț

În ultimele două decade, cercetarea în domeniul biologiei moleculare a condus la o mai buna înţelegere a evenimentelor care conduc la dezvoltarea cancerului, prin identificarea oncogenelor, a genelor supresoare de tumori şi prin noţiunile de imunologie tumorală. Interferarea unor căi specifice moleculare prin care celulele maligne proliferează şi supravieţuiesc oferă avantajul atractiv al unor terapii antineoplazice specifice care nu implică toxicitatea semnificativă a chimioterapiei asupra ţesuturilor normale. Acest tip de tratamente sunt denumite „terapii moleculare ţintite" (*targeted therapies*) deoarece vizează mecanisme celulare specifice şi sunt mai puţin nocive pentru celula normală.

DEFINIŢIA TERAPIILOR MOLECULARE ȚINTITE

Acest termen desemnează o nouă clasă, din ce în ce mai numeroasă, de agenţi care ţintesc specific mecanismele moleculare ale celulei neoplazice: căile biologice de semnal, expresia genelor, reglarea creşterii, controlul ciclului celular, proteinele, apoptoza şi angiogeneza.

Ca şi în cazul chimioterapiei sistemice, celula malignă poate să dezvolte rezistenţă împotriva terapiilor ţintă, în prezent existând o nevoie acută de a identifica biomarkeri predictivi pentru identificarea precoce a rezistenţei la tratament. Datorita heterogenitatii moleculare a cancerului, precum şi a activităţii restrânse a majorităţii terapiilor-ţintă, utilizarea acestora pe o populaţie neselectată de pacienţi (care nu prezintă mutaţii specifice) nu este benefică. Utilizarea acestor molecule poate fi în monoterapie, sau in combinatie cu chimioterapia sistemica, pentru a creste eficacitatea tratamentului (1).

Clasificarea ţintelor moleculare

Actual, există un număr în continuă creştere de „ţinte moleculare", clasificate în funcţie de proprietăţile genetice sau funcţionale în: produşi ai genelor activate, translocaţii, factori de creştere şi receptori ai acestora, căi aberante de semnal de transducţie, căi ale apoptozei, factori ce controlează angiogeneza, micromediul tumoral, proteine dereglate, mecanisme de reparare a ADN şi mecanisme epigenetice aberante. Practic, medicaţia moleculară disponibilă actual sau aflată în curs de evaluare vizează în principal evenimente biologice precum:

- Semnalizarea celulară
  - factorii de creştere şi tirozinkinazele receptorilor factorilor de creştere;
  - oncogene şi farnesil-transferaza;
  - proteine ale ciclului celular (ciclina d1);
  - proteinkinazele (PKC, PKA, MAPK);
  - COX-2.

- Apoptoza
  - Mdm2;
  - Bcl-2, Bcl-xL
- Transcripţia genelor
  - deacetilarea histonelor
  - ADN-metiltransferaza
- Angiogeneza şi metastazarea
  - factorii proangiogenetici şi receptorii acestora: ex. factorul de creştere vascular endotelial (eng. Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), sau receptorul acestuia (VEGFR);
  - proliferarea celulelor endoteliale;
  - metaloproteinazele (2).

Un element important în tratamentul personalizat al cancerului îl reprezintă caracterizarea moleculara a tumorii, pentru a identifica tinte potentiale terapeutice, precum si identificarea markerilor predictivi ai raspunsului la terapiile tinta, pentru a putea identifica pacientii care vor beneficia cel mai mult de astfel de terapii personalizate.

La fel de important pentru succesul terapiilor ţintă îl reprezintă şi identificarea genelor „*driver*" (gene care joaca un rol cheie in progresia tumorala si supravietuire) si „*passenger*" (gene a caror prezenta nu este indispensabilă pentru supravietuirea si dezvoltarea tumorilor). Succesul clinic a unei terapii tinta o reprezinta posibilitatea identificarii mutatiilor „driver" implicate in dezvoltarea unei tumori. Cu toate acestea, în cursul evolutiei sale catre boala metastatică, uneori influentate si de tratamentele administrate, se intalnesc frecvent mutatii noi, cu activarea altor cai de semnalizare sau modificarea statusului receptorilor de suprafata, justificandu-se astfel nevoia de a rebiopsia o boala metastatica care isi schimba agresivitatea.

Cele mai promiţătore ţinte moleculare sunt cele care sunt integral responsabile pentru susţinerea creşterii şi supravieţuirii tumorale. Orice agent (potenţial) care inhibă selectiv aceste ţinte critice poate prezenta un impact clinic major.

Medicaţia biologică în cancer

Categoriile de medicaţii moleculare mai frecvent utilizate actual includ în principal anticorpi monoclonali şi aşa-numitele „molecule mici" (inhibitori tirozinkinazici şi multikinazici), care vizează:

- blocarea semnalizării celulare induse via receptor;
- blocarea semnalelor de transducţie intracelulare;
- inhibarea angiogenezei;
- inhibarea proteasomului;
- inhibarea histon-deacetilazei, demetilarea ADN etc. (terapia epigenetică);
- inducţia apoptozei şi diferenţierii;
- alte strategii.

TIPURI MAJORE DE MEDICAŢIE BIOLOGICĂ

Anticorpii monoclonali (desemnaţi prin sufixul „-*mab”*) acţionează extracelular, prin blocarea interacţiunii ligand-receptor (atât prin legarea de ligand cât şi prin blocarea receptorului), prezentând o înaltă specificitate; necesită administrare intravenoasă.

Moleculele mici (desemnate prin sufixul „-*ib*”), interacţionează direct cu domeniul kinazic intracelular al receptorului, ca inhibitori competitivi ai legării de ATP; sunt disponibile în forme de administrare orale.

Strategiile de terapie genică, imunoterapia (modularea răspunsului imun) şi vaccinurile sunt alte modalităţi de abordare biologică a anumitor neoplazii (2,3).

Semnalizarea celulară şi cancerul

In majoritatea formelor de cancer, una sau mai multe cai de semnalizare intracelulara sunt modificate, astfel încât celula tumorală își dezvolta toate capacitățile definite de Hanahan&Weinberg. Proiectele de secvențiere genomica au dus la identificarea unor căi de semnalizare alterate frecvent în aproape fiecare localizare oncologică.

a) Familia receptorilor EGFR (epidermal growth factor receptors)

Aceastia sunt cele mai studiate tinte potentiale pentru terapiile tinta, fiind alcatuiti din patru receptori tirozin-kinazici (TK) precum ErbB1 (HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) si ErbB4 (Her4), acestea fiind cunoscuți și sub numele de EGFR. Supraexprimarea EGFR poate fi întâlnită în neoplasmele mamare, colorectale, ovariene, prostata, pulmonare, pancreas și renale, implicate în progresie tumorală, metastazare, inhibiția apoptozei și proliferare.

EGFR constă dintr-un domeniu de legare extracelular, unul transmembranar şi unul intracelular (ce include o regiune TK). Liganzii cunoscuți pentru EGFR includ factorul de creştere epidermal (eng. *Epidermal Growth Factor*, EGF), factorul de transformare alfa (eng. *Transforming Growth Factor Alfa*, TGF-α) şi amfiregulina.

După cuplarea cu ligandul, EGFR formează homo- sau heterodimeri cu alți membrii ai familiei de receptori rezultând fosforilarea TK şi activarea secundară a căilor de semnal intracelular, care provoacă în aval (*downstream*) o cascadă de evenimente cum ar fi inhibarea apoptozei şi promovarea creşterii tumorale, proliferarea, invazia, metastazarea, angiogeneza. Alterarea sau amplificarea expresiei EGFR, frecventă în tumorile solide (*ex*. mamare, bronho-pulmonare etc.) este asociată cu un prognostic nefavorabil.

Inactivarea EGFR se poate efectua utilizând inhibitorii tirozinkinazici (TKI), molecule „mici” care depăşesc membrana celulară şi inactivează regiunea TK a domeniului intracelular al receptorului (prin împiedicarea fosforilării acesteia) (*ex*. erlotinib, gefitinib, lapatinib)(4).

Cancerul bronhopulmonar non-microcelular (NSCLC)

Erlotinib (Tarceva®) este un TKI anti-EGFR cu activitate mai crescuta la pacienţii cu amplificare sau activarea mutaţională a EGFR. Doza este de 400 mg/m^2 în ziua 1 şi ulterior 250 mg/m^2/zi, până la progresia bolii. Acest TKI si-a dovedit eficienta in studii de faza III si in ***neoplasmele pancreatice avansate/metastatice*** in asociere cu chimioterapia. Erlotinib a mai fost testat in studii de faza I/II si in ***cancerele ORL***, in combinatie cu bevacizumab, obtinandu-se un OS si PFS de 7.1 si 4.1 luni, combinatia fiind bine tolerata.

Gefitinib (Iressa®) inhibă selectiv activitatea tirozinkinazică a EGFR şi blochează consecutiv creşterea celulară. Este indicat în doza de 250 mg/zi în cancerul bronhopulmonar non-microcelular care exprimă mutaţii ale EGFR, in prima linie metastatica. Reacţiile adverse sunt *rash* acneiform, eritem multiform, piele uscată, diaree (doză-limitantă!), emeză, anorexie, prurit (2).

Neoplasmul mamar

Trastuzumab (Herceptin®) este un anticorp monoclonal umanizat care se leagă de receptorul 2 al factorului de creştere epidermal (HER-2, cunoscut şi ca protooncogena *neu*). Mecanismul exact de acţiune al trastuzumab nu este exact cunoscut, dar se pare că blocarea acestui receptor pe suprafaţa celulei tumorale previne transmiterea semnalelor de creştere HER-2-dependente şi inhibarea potenţialului metastatic. Receptorul HER-2/*neu* este supraexprimat în 20-30% dintre cancerele mamare, blocarea sa determinând rate de răspuns de 20% la aceşti pacienţi. Trastuzumab si-a dovedit eficienta atat în neoadjuvanta, adjuvanta și în stadiul metastatic, atat singur cât și în combinatie cu Pertuzumab. Trastuzumab este aprobat şi în ***cancerele gastrice avansate*** care supraexprimă HER-2 (23%), în asociaţie cu chimioterapia. Toxicitatea terapiei anti-HER este în general redusă: administrarea este asociată cu hipotensiune şi dispnee, iar riscul de anafilaxie creşte odată cu repetarea dozelor, ceea ce impune necesitatea unei testări prealabile. Tratamentul cu Trastuzumab nu este recomandat în asociere cu antraciclinele datorita cardiotoxicitatii (2,4).

Pertuzumab (Omnitarg®) este un anticorp anti-pan-Her-2 care inhibă direct dimerizarea receptorului Her-2/*neu*, independent de nivelul de expresie a acestuia; este aprobat în prezent în tratamentul cancerelor mamare rezistente la trastuzumab şi lapatinib (5,6). Rationamentul combinării Trastuzumabului cu Pertuzumab îl reprezinta faptul că cele doua molecule se leagă de epitopi diferiți ai receptoului HER2, prezentand mecanisme diferite de actiune. Efectele secundare cele mai frecvente sunt rash, diaree, mucozita si neutropenie febrila (4,5).

Lapatinib (Tykerb® [UE] sau Tyverb® [SUA]) este un TKI reversibil atât pentru receptorul ErbB1 cât şi pentru ErbB2 (Her2/*neu*) cu administrare orală, cu indicaţii în cancerul mamar care supraexprimă proteina Her-2, în doze de 1500 mg/zi p.o. în monoterapie, sau 1250 mg/zi p.o. în asociere cu alţi agenţi (capecitabină). Mai mult, în combinație cu Trastuzumab, acesta a crescut PFS-ul (de la 8.1 la 12 saptamani) la pacientii pre-tratati, insa cu toxicitate semnificativa. Diareea şi eritrodisestezia

palmo-plantară (EPP, sindromul mână-picior) sunt efecte secundare frecvente după administrarea de lapatinib (4, 5).

Neoplasmul colorectal

Cetuximab (Erbitux®) este un anticorp monoclonal himeric (uman/murin) tip IgG1 dezvoltat prin tehnologia ADN-ului recombinant, ce are ca ţintă domeniul extracelular al EGFR. Gena K-ras codifică guanozintrifosfatul care funcţionează ca activator a protein-kinazei mitogen-activatoare (MAPK) de semnal în aval de EGFR; mutaţiile acesteia în multiple tipuri tumorale (*ex*. colon, bronho-pulmonar) sunt asociate cu un prognostic nefavorabil. Cetuximab este indicat, în asociere cu chimioterapia, pentru tratamentul pacienţilor cu cancer colorectal metastatic care prezintă gena K-ras de tip „sălbatic" (non-mutant, *wild type*) şi care exprimă EGFR, precum şi în tratamentul pacienţilor cu ***cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului*** (în asociere cu radioterapia pentru boala local avansată, sau în asociere cu chimioterapia pe bază de platină pentru boala recurentă şi/sau metastatică). Acesta a fost testat și în ***cancerele bronho-pulmonare non-microcelulare scuamocelulare avansate***, în asociere cu chimioterapia, insa nu a reușit să își dovedească beneficiul clar, iar supraexpresia EGFR nu reprezinta un marker fidel în alegerea pacientilor cu NSCLC care ar putea beneficia de acest tratament, fiind necesara identificarea altor biomarkeri predictivi. În toate indicaţiile, se administrează o dată pe săptămână, doza iniţială utilizată fiind de 400 mg/m² de suprafaţă corporală, iar fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare de câte 250 mg/m². Toxicitatea include un posibil *rash* cutanat acneic sever, în general reversibil după întreruperea tratamentului, şi poate fi marker-ul unui bun răspuns la terapie. De asemenea, cetuximab poate determina reacţii acute de hipersensibilizare la momentul perfuziei (febră, frison, urticarie, prurit, rash, hipotensiune, bronhospasm, dispnee, wheezing, angioedem şi chiar stop cardiac); din acest motiv, pretratamentul cu antihistaminice (difenhidramina) este standard; alte efecte secundare (mai rare) pot fi fotosensibilizarea, hipomagneziemia şi (foarte rar) toxicitate tardivă pulmonară şi cardiacă (2, 4, 5).

Panitumumab (Vectibix®) este un anticorp monoclonal (IgG2) care se legă de domeniul extracelular al receptorului factorului de creştere epidermal (EGFR) prevenind activarea sa. Aceasta determină blocarea cascadei de semnal biologic intracelular dependente de acest receptor; de asemenea, activează calea complementului determinând citotoxicitatea celulară mediată de anticorpi (ADCC). Este aprobat pentru tratamentul cancerului de colon metastatic EGFR pozitiv, cu oncogena K-ras non-mutantă (*wild type*), refractar la tratamentele cu fluoropirimidine, oxaliplatin, şi irinotecan la pacienţii. Doza recomandată este de 6mg/kg la fiecare 14 zile. Toxicitatea severă (de grad 3-4) constă în astenie, durere abdominală, diaree, constipaţie, emeză, hipomagneziemie, efecte cutanate (*rash,* eritem acneiform, dermatită, prurit, descuamaţie/exfoliere, fisuri), pronikie (4, 5).

Neoplasmul tiroidian medular

Vandetanib (Zactima®) este un TKI oral al căilor inhibitorii dependente de VEGFR, EGFR şi RET, de care depinde proliferarea celulară şi supravieţuirea. Este aprobat în doze de 300 mg/zi, în cancerul tiroidian medular, ameliorând supravieţuirea fără progresie comparativ cu placebo (6).

Inhibitorii pan-HER

Pacienții sub tratament cu EGFR TKI dezvolta frecvent (50% din cazuri) rezistenta la tratament și progresia bolii dupa o medie de 10 14 luni prin mutaţia T790M a domeniului kinazic, amplificări MET, mutații PI3K etc. Ca urmare, dezvoltarea inhiitorilor pan-HER a aparut ca o strategie de a combate aceasta rezistenta.

Lapatinib (Tykerb® [UE] sau Tyverb® [SUA]) este un TKI reversibil atât pentru receptorul ErbB1 cât şi pentru ErbB2 (Her2/*neu*) cu administrare orală, cu indicaţii în ***cancerul mamar*** care supraexprimă proteina Her-2.

Neratinib este un inhibitor dual cu administrare orală al receptorilor TK erbB1 (EGFR) şi erb-B2 (HER-2/*neu*). Neratinib inhibă proliferarea în celulele EGFR-dependente, şi se leagă ireversibil de receptorul HER-2 la nivelul reziduului de cisteină, reducând autofosforilarea TK intracelulară, ceea ce inhibă semnalele de transducţie în aval şi reglarea ciclului celular, determinând blocarea celulei în faza de sinteză a ADN (G1-S). Activitatea sa antitumorală este testată actual în studii de faza II in ***cancerul mamar local avansat sau metastatic*** trastuzumab-rezistent, tratat în prealabil cu trastuzumab, antracicline şi taxani şi în alte tumori solide care prezintă nivele de erb-B2 apreciate imunohistochimic (şi/sau în imunofluorescenţă) ca pozitive.

Canertinib este un TKI multiplu al EGFR (erb-B1), erb-B2 şi erb-B3, testat actual în terapia ***cancerelor bronho-pulmonare non-microcelulare avansate*** (2, 3, 4).

Afatinib este un TKI cu activitate inhibitorie ireversibilă asupra EGFR, erb-B2 şi erb-B4 aprobat în linia a I-a de tratament pentru pacientii cu neoplasme bronho-pulmonare non-microcelulare (NSCLC) local-avansate sau metastatice cu mutaţie activatoare a EGFR (mutaţii ale codonului 19 de tip deleţie şi la exonul 21 (L8558) depistată printr-un test specific), netrataţi anterior cu TKI precum şi în linia II-a de tratament a cancerelor NSCLC, cu aspect histologic scuamos, care au progresat după tratamentul cu chimioterapia pe bază de platină sau după acesta. Doza administrata este de 50mg/zi in monoterapie. Creşte supravieţuirea generală cu 19%, timpul până la progresie a bolii cu 18% şi controlul simptomelor în 51% din cazuri. Reacţii adverse frecvente: diareea (75-90%), *rash* cutanat (70%), stomatită (70%), scăderea poftei demâncare (25%) şi greţuri. (4, 5).

Tabelul 1. Clasificare terapei moleculare ţintite (2).

Agent	Țintă	Tipul de Neoplazie	Principalele indicații
Blocarea semnalizării celulare induse via receptor			
Cetuximab	EGFR1	Cancerul colo-rectal metastatic KRAS – wild-type	Prima linie + FOLFOX + Irinotecan dacă tratamentul anterior eșuează sau dacă pacientul nu tolerează chimioterapia pe bază de Irinotecan. Monoterapie dacă apare progresie la CHT bazată pe Oxaliplatin sau Irinotecan.
		Cancere oro-faringiene scuamo-celulare local-avansate, recurente sau în stadiul metastatic	Prima linie + RTE sau + Săruri de platină și 5-FU Linia a-II-a după progresia la săruri de Platină.
Panituximab	EGFR1	Cancerul colo-rectal metastatic KRAS – wild-type	Monoterapie după eșecul la CHT bazată pe 5-FU, Oxaliplatin și Irinotecan.
Trastuzumab	HER2 +	Terapia adjuvantă a cancerului mamar HER2+	Prima linie + Doxorubicină, Ciclofosfamidă și Paclitaxel.
		Cancerul mamar HER2+ în stadiul metastatic	Prima linie + Paclitaxel Monoterapie după prima linie de CHT.
		Cancer gastric sau gastro-esofagian HER2+ în stadiul metastatic	Prima linie + Cisplatin și Capecitabină/5-FU
Pertuzumab	HER2	Cancerul mamar HER2+ în stadiul metastatic	Prima linie + Trastuzumab și Docetaxel
Agent	**Țintă**	**Tipul de Neoplazie**	**Principalele indicații**
Bevacizumab	VEGF	Cancer colo-rectal metastatic	Prima sau a-II-a linie de tratament + FOLFOX sau FOLFIRI
		Cancer bronho-pulmonar nonscuamos nonmicrocelular (NSCLC) local avansat, recurent sau metastatic	Prima linie + Carboplatin si Placlitaxel
		Cancer renal metastatic	+IFN α

		Glioblastom	A doua linie de tratament dupa chimioradioterapie
		Cancer de col uterin persistent, recurent sau metastatic	+ Paclitaxel si Cisplatin sau Topotecan
		Cancer ovarian, falopian sau cancer peritoneal primar	+ Paclitaxel, Doxurubicina sau Topotecan dupa progresia la săruri de Platină.
Ramucirumab	VEGFR2	Cancer gastric sau de jonctiune gastro-esofagian	Monoterapie sau + Paclitaxel dupa progresia la terapia cu săruri de Platină sau 5-FU.
		Cancer colo-rectal metastatic	Dupa progresia la terapia cu Oxaliplatin.
		NSCLC local avansat sau metastatic	+ Docetaxel dupa progresia la terapia cu săruri de Platină.
Axitinib	VEGFR, PDGFR, c-KIT	Cancer renal metastatic	A doua linie de tratament dupa cel putin o line de tratament anterioara
Ziv-Aflibercept	VEGFR	Cancer colo-rectal metastatic	+ FOLFIRI dupa progresia la chimioterapia pe baza de Oxaliplatin
Agent	**Țintă**	**Tipul de Neoplazie**	**Principalele indicații**
Inhibitori ai activității Receptorilor Tirozin-kinazici			
Erlotinib	EGFR	NSCLC local avansat sau metastatic cu deleția exonului 19 sau mutații la nivelul exonului 21 (L858R)	Prima linie ca monoterapie. A doua linie de tratament dupa progresia la chimioterapia bazat pe un dublet de platina. Tratament de mentenanță după o primă linie de tratament cu săruri de Platină.
		Cancer pancreatic avansat local sau metastatic	Prima linie + Gemcitabină.
Gefitinib	EGFR	NSCLC local avansat sau metastatic	Pacienții care au avut un răspuns pozitiv anterior.

Afatinib	EGFR	NSCLC local avansat sau metastatic cu deleția exonului 19 sau mutații la nivelul exonului 21 (L858R)	Prima linie ca monoterapie.
Sunitinib	VEGFR, PDGFR, c-KIT	Cancer renal metastatic	Prima linie ca monoterapie.
		GIST	A doua linie după eșecul terapiei cu Imatinib.
		PNET nerezecabil sau metastatic	Prima linie ca monoterapie.
Lapatinib	HER2	Cancerul mamar HER2+ în stadiul metastatic	A doua linie + Capecitabină după eșecul terapiei cu Trastuzumab.
		Cancer mamar ER+, PR+ în stadiul metastatic	Prima linie + Letrozol.
Pazopanib	VEGFR, PDGFR, c-KIT	Cancer renal metastatic	Prima linie ca monoterapie.
		Sarcoame de părți moi avansate	Prima linie de tratament dacă nu este eligibil pentru CHT. A doua linie după eșecul la tratamentul cu CHT.
Vandetanib	EGFR, VEGFR2, RET	Cancer tiroidian medular metastatic, nerezecabil	Prima linie ca monoterapie.
Cabozantinib	RET, MET, VEGFR 1-3	Cancer tiroidian medular metastatic	După progresie la prima linie de tratament
Crizotinib	ALK, c-MET, ROS-1	NSCLC ALK+ local avansat sau metastatic	Prima linie ca monoterapie.
Ceritinib	ALK	NSCLC ALK+ local avansat sau metastatic	A doua linie după eșecul terapiei cu Crizotinib.
Imatinib	BCR-ABL, PDGF, c-KIT	Dermatofibrosarcoma protuberans nerezabil, recurent sau metastatic	Prima linie de tratament
		GIST c-KIT+ nerezecabil sau metastatic + post-rezectie	Prima linie de tratament

Sorafenib	Raf, MEK, ERK, VEGFR2, PDGF	Cancer renal avansat	Prima linie de tratament
		Carcinom hepatocelular nerezecabil	Prima linie de tratament
		Cancer tiroidian diferențiat recurent sau metastatic	A doua linie de tratament după eșecul tratamentului cu Iod-131 (I^{131}).
Trametinib	MEK 1,2	Melanom malign metastatic sau nerezecabil cu mutații la nivelul $BRAF^{V600E}$ sau $BRAF^{V600K}$.	Prima linie împreună cu Dabrafenib. A doua linie de tratament ca monoterapie după eșecul inhibitorilor BRAF.
Dabrafenib	B-RAF	Melanom malign metastatic sau nerezecabil cu mutații la nivelul $BRAF^{V600E}$ sau $BRAF^{V600K}$.	Prima linie de tratament ca monoterapie sau împreună cu Trametinib.
Vemurafenib	B-RAF	Melanom malign metastatic sau nerezecabil cu mutații la nivelul $BRAF^{V600E}$	Prima linie de tratament.
Regorafenib	VEGFR 1-3	Cancerul colo-rectal metastatic KRAS wild-type.	A patra linie de tratament după CHT pe bază de 5-FU, Oxaliplatin și Irinotecan.
		GIST în stadiu avansat.	Intoleranță sau refractar la tratamentul cu Imatinib.
Everolimus	mTOR	Cancer renal avansat	După eșecul la tratamentul cu Sorafenib sau Sunitinib.
		Cancer mamar ER+, PR+ în stadiul metastatic	+ EXEMESTAN după eșecul la tratamentul cu Letrozol sau Amastrozol.
		PNET local avansat sau metastatic	Prima linie de tratament.
		SEGA asociat cu TS	Prima linie de tratament în caz de nerezecabilitate.

Temsirolimus	mTOR	Cancer renal avansat	Prima linie de tratament la pacienții cu risc înalt.
Vismodegib	Hedgehog signaling pathway	Carcinom bazal metastatic	Prima linie de tratament.
Olaparib	PARP	Cancerul ovarian avansat mutant-BRCA	A patra linie de tratament după CHT.
Terapie îndreptată împotriva fenotipului malign			
Rituximab	CD20	Limfon folicular CD20+	Prima linie + CVP. A doua linie post- CVP
		DLBCL CD20+	Prima linie de tratament + CHOP sau alt tratament bazat pe chimioterapie cu Antraciclină. Tratament de mentenanță la pacienții cu răspuns la Rituximab.
		CLL	Prima linie + Fludarabină și Ciclofosfamidă.
Ado-Trastuzumab emtasină	HER2+, DM1	Cancerul mamar HER2+ în stadiul metastatic	După eșecul la tratamentul cu Trastuzumab și tratamentul cu un Taxan.

b) Calea PI3K/AKT/mTOR

Calea omologului de fosfatază şi tensină (PTEN)/fosfoinozitol-3-kinazei (P13K)/serin/treoninkinazei Akt/*mammalian target of rapamycin* (mTOR) joacă un rol central în diferite funcţii celulare (supravieţuire, proliferare, progresia în ciclul celular şi neovascularizaţie). Hiperactivarea aberantă este frecvent selectată în cursul tumorigenezei, promovand supravietuirea celulara si proliferarea. Akt funcţionează ca un nod cardinal spre care converg în aval semnale implicând receptori tirozinkinazici bine cunoscuţi (HER-2, VEGF, c-Kit, PDGF şi IGF-1), care la rândul lor recrutează P13K şi subsecvent Akt la nivelul membranei. Activarea Akt promovează supravieţuirea prin inhibarea transcripţiei şi proteinelor proapoptotice (*ex*. p53, Bax şi caspaza-9) şi stimulează sinteza proteinelor şi creşterea celulară via activarea căii rapamicinei (mTOR)(7).

Inhibitorii PI3K si inhibitori duali PI3K-mTOR

Mai multe molecule sunt in prezent in studii de faza I/II in neoplasmele mamare, digestive, ovariene, limfoame, evaluându-se posibilitatea inhibarii mTOR, o țintă moleculara deja consacrata. Datele preclinice arata faptul ca eficienta inhibitorilor duali este mai mare la pacientii cu mutatii PI3K, Ras sau PTEN, însa cu toxicitate semnificativă.

Inhibitorii AKT

În studiile preclinice, inhibitorii AKT prezinta propietăți antiproliferative și antiapoptotice, existand în prezent studii de faza I, care tintesc izoformele AKT, fie în monoterapie sau în asociere cu alte terapii ținta/chimioterapice.

Inhibitorii mTOR

Semnalizarea via mTOR este inițiată prin fosforilarea substratului p70 ribozomal S6 kinaza şi factorului inițiator 4E din celulele eucariote, permițând inițierea procesului de translație în sinteza proteinelor. De asemenea, kinazele mTOR sunt activatori ai factorului inductibil de către hipoxie 1α (eng. *hypoxia inducible factor 1 alfa*, HIF-1α), controlând astfel căile de semnal ale angiogenezei. HIF-1α acționează ca un cofactor de transcripție ce activează așa-numitele „gene induse de hipoxie" (VEGF, PDGF, transportorii de glucoză, TGFα, eritropoietina). Activarea HIF poate apărea şi ca rezultat al anomaliilor de hipermetilare sau al mutațiilor de la nivelul genei supresoare von Hippel-Lindau (VHL).

mTOR reprezintă o țintă terapeutică bine definită, inhibitorii mTOR fiind impartiti in doua categorii: *rapalogi* (sirolimus, temsirolimus, everolimus si ridaforolimus) si *inhibitori kinazici* (inhiba atat TORC1 cat si TORC2, cu potential mai mare de a inhiba cresterea celulara, metastazarea, invazia, angiogeneza si progresia tumorala; in prezent exista cateva molecule in trialuri clinice de faza I). Căile de activare ale mTOR, şi mTOR însuşi, sunt implicate într-o varietate de neoplazii umane, în aval de semnalele reglatorii centrale ale creşterii celulare. Acționează inducând sinteza proteinelor esențiale pentru controlul proliferării celulare, a metabolismului celular şi angiogenezei, inhibarea lor determinând blocarea celulelor in faza G_1 a ciclului celular, ceea ce le face atractive ca ținte terapeutice: inhibitorii mTOR sunt actual evaluați în numeroase tipuri de cancer, fie ca monoterapie, fie în asociere cu alți agenți antineoplazici (2, 4, 7).

Temsirolimus (Torisel®) este un exemplu de TKI non-receptor; acest derivat de rapamicină realizează împreună cu FKBT-12 un complex care inhibă fragmentul kinazic al mTOR. Este indicat, în doza de 25 mg i.v. săptămânal, în tratamentul ***cancerelor renale*** metastatice. Poate avea reacții adverse hematologice (anemie, trombopenie), digestive (anorexie, emeză, diaree), cutaneo-mucoase (mucozite, rash maculo-papular, acnee, modificări trofice ungveale), imunologice, reacții la locul injectării, astenie, hiperglicemie, hipofosfatemie, hipertrigliceridemie, dispnee, alterarea gustului (2, 4).

Everolimus (Afinitor®) se leagă de receptorul intracelular FKBP12; complexul rezultat interacționează cu mTOR, inhibând în aval evenimentele de semnal proliferativ într-o varietate de tumori solide, cum ar fi ***cancerul renal*** metastatic refractar la TKI [8,9]. Mai mult, acesta este aprobat in cancerul mamar metastatic in combinatie cu inhibitorii de aromataza, la pacientii hormonosensibili (2, 4, 7).

Ridaforolimus a obtinut o imbunatatire a PFS-ului la pacientii cu sarcoame de tesuturi moi.

Întrucât calea PI3K/mTOR este frecvent conectata cu alte cai de semnalizare și este frecvent implicată în aparitia rezistentei la tratament, în prezent sunt stuidate combinatiile terapeutice intre un inhibitor PI3K/mTOR si inhibitori EGFR, HER sau MEK.

c) Calea RAS-RAF-MEK-ERK

Calea serin/treoninkinazei RAF/mitogen extracelular kinazei (MEK)/kinazei extracelulare de semnal (ERK)/proteinkinazei activate de mitogeni (MAPK) este supraactivată în diferite cancere (tiroidian, hepatic, pancreatic, colorectal, ovarian, prostatic, mamar, renal, bronho-pulmonar, melanom, leucemie acută mieloidă). Odată ce ligandul extracelular (TGF-α, EGF, VEGF, PDGF-α etc.) se leagă de receptorul corespunzător, calea RAF/MEK/ERK/MAPK este activată şi transmite (prin autofosforilare) semnale de la suprafaţa celulei către nucleu, determinând modificări în transcripţie, metabolism şi remanierea citoscheletului; aceste semnale sunt implicate în reglarea proliferării, diferenţierii, supravieţuirii, angiogenezei, şi mai puţin a motilităţii, aderării celulare şi metastazării. Există diverse izoforme de kinaze RAF (A, B, şi C) iar unele molecule ţintite (*ex*. sorafenib, vemurafenib) au demonstrat efecte inhibitorii notabile asupra uneia sau mai multora dintre acestea în diverse neoplazii. Cascada RAS-RAF-MEK-ERK este activata de mutatii BRAF, NRAS si KIT.

Mutatiile BRAF sunt prezente în aproximatv 7% din toate cancerele, însă cu prevalența mai mare în carcinoamele tiroidiene papilare (50%), leucemiile „hairy-cell" (100%), în melanomul malign (50%) și în mai puțin de 5% în cancerele colorectale, pulmonare si ovariene. Mutatia BRAF exclude în general mutații ale altor proteine din calea MAPK.

Inhibitorii BRAF

Vemurafenib este un inhibitor BRAF aprobat in tratamentul ***melanomului malign metastatic*** care prezinta mutatia BRAF V600 in doza de 960 mg/zi p.o, pe baza studiului BRIM-3, in care 80% din pacienti au prezentat raspuns la tratament. Printre efectele secundare se numara carcinomul scuamos cutanat, reactii deramtologice si de hipersensibilizare si prelungirea QT.

Dabrafenib este un inhibitor BRAF cu inhibitia fosforilarii MEK si ERK dependenta de doza, aprobat pentru tratamentul ***melanomului malign metastatic***, in asociere un un inhibitor MEK, Trametinib, datorita faptului ca rezistenta la Dabrafenib apare la aproximativ 6-7 luni de tratament. Doza este de 150 mg x 2/zilnic.

Inhibitorii MEK

Trametinib este un inhibitor MEK aprobat in combinatie cu Dabrafenib pentru tratamentul ***melanimului malign***. Utilizarea inhibitorilor MEK la pacientii cu mutatie BRAF este explicata de datele preclinice care sugereaza faptul ca prezenta acestei mutatii confera o sensibilitate crescuta a inhibitorilor MEK, cu inducerea celulei in faza G1.

Binimetinib este un inhibitor MEK in prezent in studii de faza III atat in ***melanomul metastatic*** dupa multiple linii de imunoterapie, cat si in cancerul colorectal metastatic (in combinatie cu Cetuximab), oferind la acesti pacienti un PFS de 5.5 luni (4, 8).

d) Inhibitorii KIT si Bcr-Abl

Translocaţia specifică între cromozomii 9 şi 22 (din care rezultă cromozomul Philadelphia, Ph1, t (9:22) fuzionează genele Bcr şi Abl conducând la o proteină himerică cu funcţie de tirozinkinază activă ce dirijează proliferarea necontrolată a celulelor mature din leucemia mieloidă cronică (LMC). Această TK, ca şi receptorul CD117 pentru factori de creştere granulocitari (codificat de gena c-Kit) – care este implicat în oncogeneza tumorilor gastro-intestinale stromale (GIST) sau a *dermatofibrosarcoma protuberans* – pot fi eficient inhibate de o serie de molecule ţintite (*ex*. imatinib).

Imatinib mesilat (Glivec®) este primul membru al acestei clase terapeutice (şi standardul actual) aprobat în tratamentul ***LMC Ph1+ şi al GIST cu mutaţii c-Kit nerezecabile***, metastatice sau cu risc mare de metastazare sau recidivă postoperatorie. În afară de activitatea kinazică a tirozinkinazei Bcr-Abl şi c-Kit (CD117), imatinib inhibă şi receptorii factorului de creştere derivat din plachete (PDGFR-α şi -β). Studiile clinice cu urmărire pe termen lung au demonstrat o supravieţuire la 5 ani de aproximativ 90% la pacienţii cu LMC care urmează tratament cu imatinib, în doza zilnică de 400-800 mg. Efectele secundare acute ale terapiei sunt febra, frisonul, congestia nazală, diareea, astenia, iar cele cronice sunt anorexia, astenia, pierderea ponderală şi depresia; neutropenia şi trombocitopenia apar numai la doze mari, iar toxicitatea cardiacă (inclusiv insuficienţă cardiacă congestivă, aritmii) este rară şi întotdeauna reversibilă.

Dasatinib (Sprycel®) prezintă efecte inhibitorii pentru Bcr-Abl, ca şi pentru alte TK. Această moleculă este de 325 de ori mai potentă decât imatinib în tratamentul LMC şi este activă şi împotriva mutaţiilor Bcr-Abl rezistente la imatinib.

Nilotinib (Tasigna®) este un derivat modificat structural al imatinib, inhibitor multi-TKI (inclusiv Bcr-Abl), conceput pentru a ameliora afinitatea de legare la Bcr-Abl de aproximativ 30 de ori, cu menţinerea unei activităţii similare cu imatinib împotriva PDGFR şi c-Kit. Indicaţia sa actuală se referă la pacienţii cu ***LMC în faza cronică***, ***accelerată sau blastică***, în eşec după terapia cu imatinib (prin rezistenţă sau intoleranţă) (2, 4).

e) Inhibitorii ALK (anaplastic lymphoma kinase)

ALK este o tirozin-kinaza identificata initial la pacientii cu limfom anaplazic cu celula mare (ALCL), fiind activata de o translocatie cromozomiala. Acesta face parte din familia receptorilor pentru insulina, rolul sau fiziologic fiind mai putin cunoscut. Intracelular, ALK poate activa caile Ras/MAPK/ERK si PI3K/AKT/mTOR, stimuland

proliferarea celulara si supravietuirea tumorala. Ulterior, a devenit o tinta moleculara, fiind identificata si la pacientii cu NSCLC, tumori miofibroblastice si neuroblastom. In NSCLC, mutatiile ALK apar la aproximativ 3-5% din adenocarcinoame, acestea supraexprimand și TTF1 (thryroid transcription factor-1) si p63. Acesti pacienti sunt de obicei tineri, frecvent nefumători și cu histologie de adenocarcinom (5, 9).

Crizotinib este un TKI c-MET, cu rol inhibitor asupra ALK si ROS1. In prezent, acesta este aprobat in ***NSLCL avansat/metastatic*** la pacientii cu mutatie ALK sau ROS1. Doza este de 250 mg x2/zilnic si printre efectele secundare se numara hepatotoxicitatea, pneumonita, prelungirea QT si scaderea acuitatii vizuale. Similar cu alte terapii tinta, rezistenta la tratament apare frecvent dupa o durata medie a tratamentului de 10 luni.

Ceritinib, un alt inhibitor ALK, este in prezent indicat la pacienții cu ***NSCLC avansat/metastatic***, după eșecul la tratamentul cu Crizotinib. Efectele secundare cele mai frecvente sunt mialgia, hipofosfatemia si neutropenia (9).

f) Inhibitorii de CDK4/6

CDK4 (Cyclin-dependent kinase 4) împreuna cu CDK6, cu care se afla în stransa legatura, sunt cunoscute pentru rolul important pe care îl joaca în trecerea celulei din faza G1 în faza S în cadrul ciclului celular. Acestea sunt la rândul lor influentate de activitatea ciclinelor de tip D, a caror expresie poate varia în funcție de diverse semnale mitogenice extracelulare (activarea căilor PI3K, Ras-MAPK sau a caii β-catenin-Tcf/LEF). Impreuna, CDK4 și CDK6 formează un complex activ, cu rol în inhibarea funcției Rb (proteina supresoare de tumori cu rol în controlul ciclului celular). Selectarea pacienților ținta pentru inhibarea CDK4/6 este esențiala, frecvente anomalii ale complexului ciclina D-CDK4/6 au fost identificate în limfoamele în manta, cancerele ORL, mamare, NSCLC, esofagiene, melanomul malign și glioblastom.

Palbociclib (Ibrance) este un inhibitor inalt selectiv, reversibil al CDK4/6, aprobat in prezent in SUA si UE pentru tratamentul cancerului de sân metastatic hormonodependent, in combinatie cu fulvestrant sau letrozole, la pacientii cu progresie dupa hormonoterapie. La acesti pacienti studiile de faza 3 au demonstrat o dublare a PFS-ului la pacientii la care s-a asociat Palbociclib in doza de 125 mg/zi timp de 21 zile, cu 7 zile pauza. Toxicitatile cele mai frecvent intalnite in cadrul tratamentului cu inhibitori CDK 4/6 sunt cele hematologice, digestive, neuropatia periferica si astenia.

Ribociclib este un inhibitor CDK4/6 aprobat in SUA in prima linie de tratament pentru ***cancerul de sân metastatic*** hormonodependent in combinatie cu letrozole. Doza administrata este de 600 mg/zi.

g) Inhibitorii MET

MET este o tirozin-kinaza asociată factorului de creștere hepatocitar (HGF/SF) și secretată de celulele mezenchimale (fibroblași și celulele musculare netede) și tumorale. Acesta este corelat cu un prognostic nefavorabil în tumorile solide, prin activarea căilor de semnalizare Ras/MAPK/ERK și PI3K/AKT/mTOR, precum și prin comunicarea („cross-talk") cu alte căi de semnalizare precum căile VEGFR, EGFR

și WNT. Mutații MET au fost întâlnite în tumorile renale (c-MET este necesar pentru supraviețuirea tumorilor renale cu celula clară care prezintă mutații Von Hippel-Lindau), ORL, NSCLC, digestive și mamare (5).

Cabozantinib este un inhibitor MET si VEGFR2 cu activitate antitumorala în neoplasmul renal, la pacienții pre-tratați cu terapii antiangiogenice. Acesta este aprobat in ***neoplasmul renal*** in doza de 60 mg/zilnic și poate determina diaree, astenie, EPP, hipertensiune și tulburări dispeptice.

h) Inhibarea angiogenezei

Angiogeneza reprezintă un proces complex, multistadial, cu rol esenţial în creşterea şi metastazarea tumorilor. Factorii de creştere a celulei endoteliale (VEGF) şi receptorii acestora (VEGFR) joacă un rol central în proliferarea, migrarea şi supravieţuirea celulelor endoteliale. De asemenea, semnalele induse de PDGFR-β în pericite permit maturarea, menţinerea şi supravieţuirea vaselor de neoformaţie deja constituite. În prezent, sunt disponibile medicaţii ce blochează funcţia VEGF, VEGFR-1, -2, -3 şi PDGFR-α şi -β, iar efectele clinice au arătat că aceşti receptori reprezintă ţinte terapeutice importante.

Inhibitorii VEGF şi VEGFR

Bevacizumab (Avastin®) leagă VEGF-A, blocându-i interacţiunea cu receptorii de la suprafaţa celulelor endoteliale. Este inhibată, astfel, proliferarea celulelor endoteliale şi formarea de vase noi, respectiv creşterea tumorală şi metastazarea. Este utilizat în terapia ***carcinoamelor colo-rectale, mamare, renale, glioblastom şi bronho-pulmonare non-microcelulare metastatice***, în doze 5 mg/kg i.v. (în cancerele de colon) sau 10 mg/kg/corp (în cancerele bronho-pulmonare) o dată la două săptămâni. Unele efecte secundare pot avea potenţial fatal (perforaţia gastrică sau intestinală la 4% dintre pacienţi, sau hemoptizia severă, mai ales în cancerele bronho-pulmonare scuamoase). Îngreunarea procesului de vindecare poate duce, rar, la dehiscenţe anastomotice, astfel încât administrarea se face la minim 28 de zile după o intervenţie chirurgicală majoră. În timpul administrării, se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale şi sumarului de urină la fiecare 2-3 săptămâni (datorită riscului de hipertensiune arterială, şi respectiv proteinurie).

Sunitinib (*Sutent*®) este un inhibitor oral a multiple tirozinkinaze (VEGFR 1-3, PDGFR, c-Kit, Flt-3, CSF-1R) ce determină blocarea proliferării celulare şi a angiogenezei. Se recomandă, în doza de 50 mg/zi p.o. timp de 4 săptămâni, urmate de o pauză de 2 săptămâni, ca tratament de linia I la pacienţii cu ***cancere renale metastatice*** şi de linia II la cei cu tumori gastro-intestinale stromale ***(GIST)*** avansate ce prezintă progresie sau intoleranţă la imatinib.

Sorafenib (Nexavar®) inhibă ţinte multiple tirozin- şi serin/treoninkinazice din celulele şi vasele tumorale, incluzând CRAF, RET, CSF-1R, şi factori proangiogenici (VEGFR-2, -3 şi PDGFR-ß), determinând reducerea proliferării celulare şi a angiogenezei. Sorafenib prelungeşte intervalul liber de boală şi supravieţuirea la pacienţii cu ***carcinom hepatocelular local avansat/metastaza***t clasa Child-Pugh

A şi B, carcinomul renal avansat şi/sau metastatic, şi este activ în GIST rezistente la imatinib. Dozele recomandate, 400 mg p.o. zilnic pot creşte riscul de sângerare (prelungeşte timpul de protrombină. Alte efecte secundare pot fi hematologice (în special limfopenie, ocazional neutropenie, anemie şi trombocitopenie), digestive (diaree, greaţă, vărsături, anorexie şi constipaţie; posibile creşteri ale amilazei, lipazei şi transaminazelor, sau rareori pancreatită), cutaneo-mucoase (sindrom mână-picior şi alopecie în 25-30% din cazuri, ocazional prurit), hipertensiune arterială, fatigabilitate, neuropatie senzitivă, hipofosfatemie (5, 6).

Vandetanib (*Zactima*®) este un TKI oral al căilor inhibitorii dependente de VEGFR , EGFR şi RET, de care depinde proliferarea celulară şi supravieţuirea. Este utilizat, în doze de 100-300 mg/zi, în ***cancerul bronho-pulmonar non-microcelular avansat***, ameliorând supravieţuirea fără progresie (5, 6).

Dasatinib (Sprycel®) este un TKI oral cu ţintă multiplă, afectând kinazele BCR-ABL, din familia SRC, c-Kit, EPHA2 şi PDGFR-ß, aprobat în tratamentul fazei accelerate sau blastice a ***LMC şi al leucemiei limfoblastice acute (LAL) cu cromozom Ph+,*** rezistente sau cu intoleranţă la terapiile anterioare, inclusiv imatinib; este activ în GIST. Toxicitatea include frecvent mielosupresia, retenţia lichidiană/ edeme, emeză, diaree, durere abdominală, cefalee, hemoragii, dureri toracice, aritmii, astenie, pirexie, *rash*, prurit, mucozită, constipaţie, mialgii, dispnee, tuse, infecţii şi neuropatie; ocazional pot surveni insuficienţa cardiacă congestivă, pericardită lichidiană, edem pulmonar, ascită, neutropenie febrilă, tulburări electrolitice, creşteri ale transaminazelor, şi rareori prelungirea intervalului QT sau creşterea bilirubinei.

Pazopanib (Votrient®) este o moleculă mică ce inhibă selectiv receptorii factorului de creştere vascular (VEGFR-1, -2 şi -3), c-Kit şi PDGF, ceea ce determină inhibarea angiogenezei în tumorile care supraexprimă aceşti receptori. Pazopanib este indicat în tratamentul ***cancerului renal metastatic*** rezistent la tratamentul cu citokine şi al cancerului ovarian rezistent la chimioterapia cu săruri de platină. Efectele adverse cele mai frecvente sunt diareea, astenia, modificarea culorii părului, greţuri şi hipertensiune. Sindromul mână-picior, *rash*-ul cutanat, hemoragie şi mucozita prezintă incidenţe reduse (5-10%) (4, 5, 6).

Axitinib (AG-013736) este un inhibitor oral potent al TK VEGF, PDGFR şi Kit, exercitând un efect antiangiogenic. A demonstrat activitate în ***cancerele renale metastatice*** refractare la terapia cu citokine, tiroidiene, pancreatice, bronho-pulmonare non-microcelulare şi mamare.

Ramucirumab este un anticorp monoclonal umanizat care tinteste VEGF-2, RET, KIT, PDGFR-α,-β, FGFR-1,-2 cu activitate antitumorala in ***neoplasmul colorectal si de jonctiune eso-gastrica metastatic***, aprobat in doza de 8mg/kgc/2 saptamani (2, 5)

Cediranib (AZD2171**)** este o moleculă mică ce inhibă cei trei receptori VEGF, cu efecte de normalizare a vascularizaţiei în ***glioblastomul recidivat***; a demonstrat rezultate încurajatoare şi în ***cancerele bronho-pulmonare microcelulare sau cele colo-rectale metastatice*** (2, 5, 6).

Tabelul 2. Exemple de terapii ţintite ale căilor de semnal, de uz clinic curent

Medicament	Tip	Ţinta celulară	Indicaţii principale
Trastuzumab	Anticorp	HER2 (ErbB2)	Cancer mamar metastatic HER2+
Imatinib	Moleculă mică	Bcr-Abl (celule leucemice) c-Kit (epiteliul tumoral)	Leucemia cronică mieloidă GIST
Erlotinib	Moleculă mică	EGFR (epiteliul tumoral)	Cancer pulmonar chimiorezistent
Cetuximab	Anticorp	EGFR (epiteliul tumoral)	Cancer colorectal chimiorezistent Cancere de sferă ORL
Bevacizumab	Anticorp	VEGF (celule endoteliale)	Cancer colo-rectal metastatic
Sorafenib	Moleculă mică	VEGF (celule endoteliale) PDGFR (pericite) c-RAF (epiteliul tumoral)	Carcinom hepatocelular Carcinom renal avansat
Sunitinib	Moleculă mică	VEGF (celule endoteliale) PDGFR (pericite) c-Kit (celule tumorale)	Carcinom renal avansat GIST rezistente la imatinib

Thalidomida (*Thalomid*®) este un agent oral cu proprietăţi angiogenice şi imunomodulatorii, aprobat în tratamentul ***mielomului multiplu refractar, carcinomului renal cu celule clare metastatic şi glioamelor maligne***; este utilizat şi în caşexie datorită proprietăţilor anabolizante şi de stimulare a apetitului. Riscul istoric de teratogenicitate reclamă monitorizarea atentă a tratamentului; astenia şi toxicitatea neurologică sunt cele mai importante toxicităţi, *rash*-ul, mielosupresia şi cefaleea fiind puţin frecvente. A doua generaţie de agenţi imunomodulatori include **lenalidomida** (Revlimid®), aprobat în tratamentul sindromului mielodisplazic cu deleţia 5q-, al mielomului multiplu şi altor malignităţi limfoide cu celule B (*ex*. LMC) şi **pomalidomida**. Mecanismele de acţiune antitumorală ale acestor agenţi rămân vag cunoscute. Este posibil ca activitatea antitumorală a lenalidomidei să fie mediată prin activarea de căi proapoptotice şi inhibarea unor citokine cu rol cheie în supravieţuire, proliferare şi rezistenţa celulelor tumorale la tratament, precum TNF-α, IL-6, IL-8 şi VEGF (7, 8, 9).

i) Inhibitorii căii PARP

Poli(ADP-riboza)polimerazele (PARP) sunt o familie de enzime de reparare a ADN, bine conservate filogenetic. Cea mai bine reprezentată este PARP-1, o enzimă nucleară activată de ruptura lanţurilor de ADN ce joacă un rol-cheie în repararea leziunilor monocatenare prin procesul de excizie a bazelor-perechi. Dovezi recente au demonstrat că liniile celulare cu defecte ale genelor BRCA-1 şi BRCA-2 sunt exclusiv

sensibile la inhibarea PARP comparativ cu cele cu BRCA normal (*wild type*), datorită acumulării leziunilor ADN monocatenare după inhibarea PARP ceea ce determină etalarea „furcilor" de ADN şi apariţia de rupturi duble ADN (*double strand breaks*, DSB) în cursul fazei S a ciclului celular. DSB ar putea fi reparate prin recombinare omologă, dar aceasta este dependentă de funcţionalitatea BRCA, pierdută într-o proporţie semnificativă de cancere (prin mecanisme epigenetice sau mutaţii ereditare), ceea ce creşte populaţia de celule potenţial sensibile la terapia cu inhibitori PARP (Olaparib, Veliparib, Rucaparib, Niraparib).

Olaparib este un alt inhibitor testat în studii de fază I şi II în tratamentul cancerelor mamare (triplu negative) şi în cancerele ovariene, cu mutații BRCA1/2 prezente inclusiv cele rezistente la chimioterapia cu săruri de platină (2,5). Acesta a fost aprobat în neoplasmul ovarian.

Niraparib este un inhibitor de PARP aprobat în SUA pentru tratamentul ***cancerului ovarian recidivat, sensibil la platina***, datorita îmbunătățirii PFS-ului în special la pacientele cu mutație BRCA, dar și la pacientele fără mutație, în doza de 300 mg/zi. Principala toxicitate este hematolgică.

j) Inhibarea proteasomului

Sistemele intracelulare de proteoliză recunosc şi distrug proteinele pliate defectuos, lanţurile proteice neansamblate şi proteinele reglatorii cu semiviaţă scurtă. *Calea proteasom-ubiquitinei* este principalul mecanism prin care are loc catabolismul proteinelor intracelulare (din citosol şi nucleu) la mamifere. Dereglarea degradării acestor proteine poate determina un efect profund asupra controlului ciclului celular şi creşterii celulare, şi conduce celulele spre apoptoză, având un rol critic în menţinerea homeostaziei celulare prin reglarea factorilor transcripţionali, a semnalelor celulare şi a apoptozei (10, 11).

CALEA PROTEASOM-UBIQUITINEI

Ubiquitina este o proteină de 76 de aminoacizi, a căror secvenţă iniţială este înalt conservată ontogenetic, de la viermi la mamifere. Adiţia de ubiquitină la proteinele intracelulare („ubiquitin-etichetarea") realizează marcarea acestora pentru degradare (la peptide cu greutate moleculară [GM] mică) de către complexul proteasomic intracelular 26S.

Proteasomul 26S este un complex proteic (compus din două proteine reglatorii 19S ataşate de un cilindru proteolitic 20S) care se leagă prin legături covalente de proteinele ubiquitinate şi le degradează. Inhibiţia sa conduce la activarea mai multor puncte-cheie de control (*checkpoints*) ale ciclului celular, în particular a p53, ce induce blocarea ciclului celular în faza G0/G1 prin acumularea inhibitorilor CDK p27 şi p21, a ciclinelor A, B, D şi E şi a factorilor de transcripţie E2F şi Rb (12).

Produse naturale precum *lactacystin-1* (extras din *Strepomyces lactacysnarius*), *epoxomicin* sau ß'-epoxiketona ţintesc specific proteasomul 20S, inducând eficient moartea celulară. Primul din seria inhibitorilor proteasomici sintetici aprobaţi pentru uz clinic a fost acidul boronic bortezomib (PS-341, Velcade®).

Bortezomib (Velcade®) este un inhibitor reversibil – prin legare non-covalentă – al 26S, proteasom cu activitate asemănătoare chemotripsinei, care mediază degradarea proteică, jucând un rol esenţial in reglarea sintezei proteice intracelulare, şi deci în reglarea transducţiei semnalelor intracelulare şi homeostazia celulei. Bortezomib creşte nivelul inhibitorului ciclin-dependent (CDK) p21, şi astfel împiedică proteoliza şi afectează multiple cascade de semnal intracelulare, ceea ce conduce în final la blocarea (arestul) ciclului celular în faza G2-M şi, subsecvent, apoptoză. Este indicat în tratamentul mielomul multiplu rezistent la terapiile citostatice anterioare la cel puţin o linie de terapie primară, limfomul cu celule de manta la pacienţii cu cel puţin o terapie primară.

În cadrul clasei epoxomicin, studiile preclinice au indicat o activitate notabilă a CEP-18770, carfilozomib (PR171,8) şi NPI-0052 (singure sau în asocieri) într-o varietate de neoplazii ca mielomul multiplu, limfoamele maligne non-hodgkiniene, boala Hodgkin, macroglobulinemia Waldenstrom, leucemii, cancere colorectale, pancreatice, de prostată, bronho-pulmonare şi în mezotelioame. Dintre acestea, **carfilozomid** este actual în curs de studiu clinic (9).

k) Terapiile epigenetice

Agenţii de demetilare

Metilarea ADN de către metiltransferaza ADN (DNMT) poate suprima transcripţia genelor supresoare native. Inhibarea DNMT sau a histon-deacetilazelor (HDAC) – care catalizează compuşi în asociere cu metilarea ADN ce determină represia transcripţională – în celulele maligne poate restaura activitatea acestora.

Inhibitorii DNMT

5-azacitidina (Vidaza®), un analog citozinic care se incorporează în structura ADN şi ARN inhibând ireversibil metiltransferaza ADN, este activă în leucemiile mieloblastice acute (LAM) şi sindroamele mielodisplazice (SMD) atât prin mecanism citotoxic direct (determină mielosupresie) cât şi prin hipometilare.

Decitabina (5-aza-2'-deoxicitidina, Dacogen®), asemănătoare structural cu 5-azacitidina, care inhibă ireversibil metiltransferaza ADN prin încorporarea în ADN a deoxiribozei (formă a azacitidinei). Se administrează intravenos în SMD şi LAM, şi determină de asemenea mielosupresie (6, 7).

Molecule cum ar fi 5-fluoro-2-deoxicitidina (în asociere cu citidindeaminaza), procainamida, hidralazina sau MG98 (oligodeoxinucleotid antisens care ţinteşte direct mARN-ul DNMT) sunt actual în curs de studiu (2, 5)

Inhibitorii histon-deacetilazei

Inhibitorii HDAC determină re-exprimarea genelor inactivate prin procesul de acetilare. *Histon-acetilarea* este un important proces organizator a expresiei genice, determinat de către 2 clase de enzime (*histon-acetiltransferaza*, HAT; *histon-deacetilaza*, HDAC), a cărui alterare a fost implicată în dezvoltarea mai multor malignităţi (cancerul gastric, colo-rectal, hepatocelular, glioblastomul multiform, LAM, SMD). Familia HDAC catalizează reziduurile de lizină de pe substratele proteice (inclusiv histonele şi factorii de transcripţie), controlând expresia unor gene supresore şi a genelor implicate în diferenţiere, proliferare şi controlul ciclului celular. Inhibiţia HDAC în celulele maligne duce la blocarea ciclului celular şi apoptoză.

Prima generaţie de inhibitori ai HDAC au fost molecule mici de acizi graşi precum butiratul de arginină, fenilbutiratul de sodiu sau acidul valproic. A doua generaţie de inhibitori HDAC include acizi hidroxaminici, depsipeptide şi benzamide. **Vorinostat** (Zolinza®) este un inhibitor HDAC oral cu spectru larg, activ în limfoamele cutanate cu celule T refractare (2, 5).

l) Inductorii de apoptoză

Agenţii care ţintesc Bcl-2

Proteinele Bcl-2 şi Bcl–xL inhibă apoptoza pe cale mitocondrială (prin blocarea factorilor proapoptotici Bid şi Bax, ce previn eliberarea citocromului c şi activarea caspazei), reducând astfel eficacitatea chimioterapiei citotoxice, radioterapiei şi anticorpilor monoclonali. Supraexpresia lor a fost observată în malignităţile hematologice, nazofaringiene, colo-rectale, prostatice.

Oblimersen (G3139) este oligonucleotid fosforotioat care se leagă de primii şase codoni ai ARN Bcl-2, scăzând concentraţia intracelulară. În studii preclinice, acest agent ameliorează efectele chimioterapiei pe modele animale (xenografe de cancer bronho-pulmonar şi mamar). Studiile preclinice au demonstrat că oblimersen acţionează sinergic atât cu chimioterapia cât şi cu agenţii biologici în limfoamele maligne non-Hodgkin, iar un studiu de fază III evaluează asocierea docetaxel cu oblimersen ca terapie de linia a doua în cancerul mamar.

Obatoclax mesilat (Gx-15-070) este un blocant sintetic al domeniului BH3 al Bcl-2, şi deci al interacţiunii dintre Bcl-2 şi Bax şi dintre Mcl-1 şi Bak, inhibând creşterea unui spectru larg de linii celulare şi xenografe; este actual testat în tratamentul cancerelor bronho-pulmonare microcelulare şi prezintă doar toxicitate neurologică (ataxie, disartrie).

AT-101 este un enantiomer negativ de gassipol (extras iniţial din seminţele de bumbac, utilizate în medicina tradiţională chineză ca tratament al endometriozei şi a leiomiomului uterin). Blochează de asemenea domeniul BH3 şi este testat actual în linia a doua de tratament al cancerelor bronho-pulmonare microcelulare.

ABT-737 este un derivat sintetic care mimează BH3 cu afinitate crescută pentru Bcl-2, Bcl-xL şi Bcl-w (2, 13).

m) Alte ţinte moleculare

Inhibitorii proteinei de şoc termic (Heat Shock Protein 90, HSP90)

Proteina de şoc termic 90 (HSP90) este o chaperonă moleculară responsabilă pentru menţinerea structurii şi funcţiei unei varietăţi de complexe proteice inclusiv Her-2/*neu si ALK* (printre cele mai sensibile proteine-client ale HSP90), AKT, Bcr-Abl, c-Kit, EGFR şi PDGFR-α. Astfel, reprezintă o singură ţintă moleculară, integrator central a unor căi multiple importante în cancer.

Compuşi precum **geladanamycin**, **tanespimycin** sau **alvespimycin** au demonstrat activitate antitumorală şi tolerabilitate în asociere cu trastuzumab în cancer mamar metastatic HER-pozitive, refractare la terapia iniţial cu trastuzumab (2, 5).

Inhibitorii kinazelor Src

Familia Src constă dintr-un grup de serin/treoninkinaze (receptori nontirozin-kinazici). Aceste kinaze (Src, Lyn, Hck, Yes) sunt implicate în diverse procese celulare critice (supravieţuirea celulară, proliferarea, motilitatea, adeziunea şi transformarea). Activarea constitutivă a Src, ca şi supraexpresia lor asociată carcinogenezei, sunt frecvent observate în tumorile epiteliale (în special carcinoame de colon, sân, bronho-pulmonare şi pancreatice).

Activarea familiei kinazelor Src promovează creşterea celulară şi supravieţuirea (prin reglarea expresei moleculelor proangiogenice) şi determină progresia tumorală, invazia şi metastazarea (prin creşterea capacităţii de migraţie).

Dasatinib este utilizat în tratamentul LMC şi leucemiei acute limfoblastice cu cromozom Ph+ şi, posibil, al GIST (a se vedea capitolul „17.II.C. Inhibarea angiogenezei").

AP23846 este un inhibitor potent a familiei Src care reduce expresia VEGF şi a interleukinei-8 (IL-8) în tumorile umane solide inhibând procesul angiogenezei (13).

Agenţii de diferenţiere

Agenţii de diferenţiere celulară pot inhiba creşterea, induce diferenţierea şi declanşa apoptoza în diferite tipuri de celule. Sunt reprezentaţi de retinoizii naturali şi sintetici, pentru care există două subfamilii de receptori nucleari specifici, receptorii acidului retinoic (RAR) şi receptorii X retinoizi (RXR).

Isotretinoin (acidul 13-cis retinoic) este un derivat de vitamina A care induce modificarea expresei genice, conducând la apoptoză sau diferenţiere în numeroase linii de celulele maligne sau premaligne. Prezintă indicaţii în reversarea leucoplakiei orale şi chemoprevenţia unor malignităţi ale aparatului aero-digestiv.

Acidul retinoic (Alltretinoin®) acţionează pe RAR, afectând expresia genelor ce controlează creşterea şi diferenţierea celulară. Este indicat în tratamentul sarcomului cutanat Kaposi la pacienţii cu SIDA.

Tretinoin (acid all-trans retinoic, t-RNA®, ATRA®, Vesanoid®, Retin-A®) formează complexe cu proteine citosolice şi este transportat intranuclear unde se leagă specific la

nivelul RAR, interferând expresia unor gene care controlează creşterea şi diferenţierea celulară. Este indicat în inducţia remisiunii în leucemia acută promielocitară.

Bexarotene (Targretin®) este un retinoid cu administrare orală, înalt selectiv pe RXR, cu activitate pleiotropică, incluzând efecte propapoptotice, imunoactivatoare, şi inhibatoare a mecanismelor de proliferare şi diferenţiere celulară; este indicat în limfomul cutanat cu celule T (*mycosis funcoides*/sindrom Sezary) avansat sau refractar la prima linie de tratament (2, 5).

Alte abordări terapeutice biologice

A. Inhibitorii cicloxigenazei-2 (COX-2)

Ciclooxigenaza (COX) coexistă în două izoforme (COX-1 şi COX-2), care transformă acidul arahidonic într-o serie de acizi de prostanoizi bioactivi.

COX-1 joacă un rol de „paznic" într-o varietate de ţesuturi, iar COX-2 induce răspunsul la o varietate de stimuli şi este frecvent suprastimulată în inflamaţii şi tumori, şi de asemenea în circa 50% dintre adenoamele colo-rectale. În carcinoame se semnalează un *turn-over* crescut al fosfolipidelor membranare, care sunt metabolizate de COX la acid arahidonic, şi ulterior la prostaglandinele A2 (PGA2) sau H2 (PGH2). Supraexpresia COX-2 pare să fie funcţional importantă pentru progresia neoplazică. Pe lângă scăderea sintezei prostaglandinelor în aval, inhibiţia COX-2 conduce şi la reducerea nivelului de VEGF (efect antiangiogenic).

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) au fost studiate de mai mult de 25 ani, pe baza efectului de inhibiţie a acţiunii promotoare a prostaglandinelor în carcinogeneză. Mai mult de 40 de studii retrospective au demonstrat efectul AINS (în special al aspirinei) în reducerea cu 50% a incidenţei adenoamelor şi cancerelor colo-rectale. Inhibitorii selectivi ai COX-2 (sulindac, celecoxib, rofecoxib) reduc de asemenea acest risc. De exemplu, administrarea celecoxib timp de 6 luni la pacienţii cu adenomatoză familială (PAF) determină reducerea semnificativă a numărului şi mărimii adenoamelor intestinale.

B. Medicaţii anti-matrice extracelulară

Metaloproteinazele de matrice extracelulară (matrix metalo-proteinazele, MMP) sunt o familie de endopeptidaze zinc-dependente sintetizate ca zimogeni inactivi (pro-MMP) şi activate de clivajul proteinazei, care mediază degradarea acestei matrice exprimate de stroma tumorală. La rândul ei, degradarea proteinelor extracelulare facilitează creşterea, invazia, metastazarea şi angiogeneza. Medierea interacţiunilor intercelulare şi a celor celulă-matrice extracelulară se realizează prin intermediul unui grup de receptori transmembranari denumiţi *integrine*. Activitatea MMP este reglată de inhibitori endogeni cum ar fi ß-macroglobulina, trombospodina-2, inhibitorii tisulari ai metaloproteinazele (TIMP) şi molecule mici cu domenii TIMP-*like*. Au fost studiate mai multe metode diferite de a inhiba activitatea MMP, inclusiv strategii antisens ARN sau tehnologii ribosomale.

Vitaxin (LM609Mab) este un anticorp murin umanizat dezvoltat pentru a inhiba interacţiunea MMP-2 cu integrina αvß3; deşi prezintă dezavantajul instabilităţii, este studiat în trial-uri clinice.

Cilengitide (EMD 12191974) este un pentapeptid ciclic sintetic, moleculă mică cu rol inhibitor a integrinelor αvß3 şi αvß5 care a determinat un răspuns tumoral stabil.

Marimastat, primul inhibitor enzimatic de MMP (MMPI), administrat oral, nu a înregistrat rezultate superioare faţă de placebo sau chimioterapia standard în studii de fază III în glioblastoame, cancere mamare, ovariene şi bronho-pulmonare non-micro- şi microcelulare; în cancerul gastric avansat, a ameliorat însă supravieţuirea la 2 ani (5% versus 18%).

Prinomastat, MMPI selectiv pentru gelatinaza A, stromelizina-1 şi colagenaza-3, a fost testat în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular avansat, în asociere cu chimioterapia, fără a demonstra o ameliorare a rezultatelor terapeutice (5, 14).

C. Celulele stem

În ultimii ani a apărut o nouă ipoteză, conform căreia proliferarea clonelor neoplazice este menţinută exclusiv printr-un procent redus de celule cu proprietăţi de celule stem, ce prezintă capacitate de autoreînnoire şi recapitulare exactă a tumorii originale. Prezenţa celulelor tumorale iniţiatoare a fost sugerată în studiile preclinice pe tumori cerebrale, cancere de colon, adenocarcinoame pancreatice şi melanom; existenţa lor este bine stabilită, de exemplu, în leucemia umană, şi există dovezi asupra rolului acestora în tumorile solide, cu excepţia cancerului mamar. Celulele stem tumorale reprezintă un substrat major pentru leziunile genetice care conduc la dezvoltarea tumorilor solide, dat şi o ţintă celulară promiţătoare pentru viitoare terapii (15, 16). induce tumori (1,11,12).

Medicaţii care ţintesc fiecare din „capacităţile" dobândite ale celulei maligne care permit creşterea şi progresia tumorală au fost aprobate pentru utilizare clinică sau care sunt încă în studiii clinice pentru tratamentul anumtor forme de cancer.

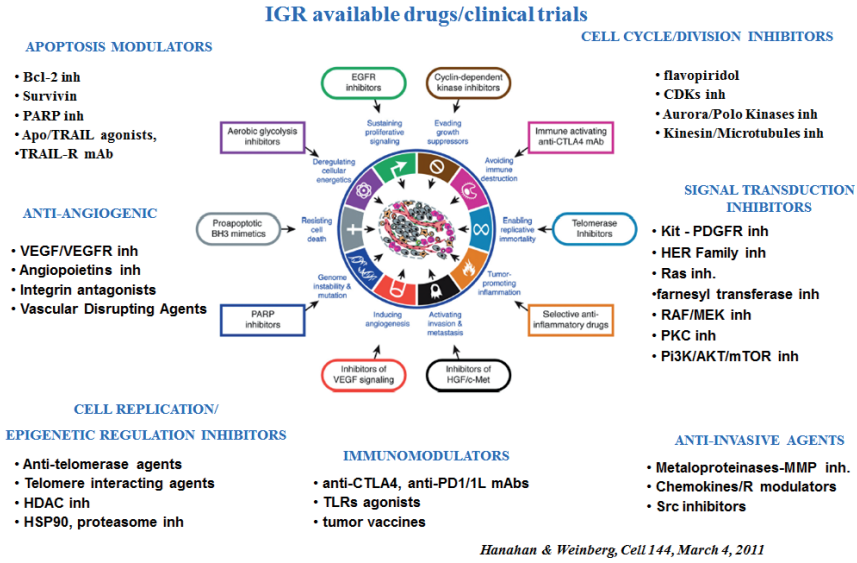


Fig. 1. *Ţinte terapeutice fiecare din „capacităţile" fenotipului malign. Reprodusă din revista Cell, volum 144 (5).Hanahan D,Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. 2011, p: 66-674. Reproducere cu permisiunea editurii Elsevier.*

Rezumat

Termenul „agenţi moleculari ţintiţi" (*targeted*) se referă la o clasă modernă de medicaţii, în creştere continuă care ţintesc la nivel molecular ţinte moleculare specice celulei maligne precum: gene modificate, proteine sau căi specifice de semnal biologic vitale pentru supravieţuirea celulei maligne incluzând expresia genelor, reglarea creşterii, controlul ciclului celular, apoptoza şi angiogeneza, cu toxicitate redusă asupra ţesuturilor normale (comparativ cu chimioterapia).

Acest grup vast de agenţi include moleculele mici tirozinkinazice şi inhibitorii multikinazici, anticorpii monoclonali, inhibitorii proteasomici şi ai histon-deacetilazei, agenţii de diferenţiere, agenţi amtiangiogenetici şi ai, micromediului tumoral, blocanţi ai proceselor de reparare a ADN şi ai mecanismelor epigenetice aberante.

Succesul dezvoltării terapiilor moleculare ţintite depinde de importanţa ţintei în controlşul proliferării celulare, supravieţuirea celulei maligne şi modularea efectivă la nivelul ţintei prin atingerea unor concentraţii eficace.

Deşi experienţa clinică actuală consistentă cu inhibitorii kinazici şi anticorpii monoclonali a demonstrat capacitatea lor de a induce răspunsuri tumorale, aceştia nu sunt în general curativi şi asociază dezvoltarea rezistenţei.

Asocierea chimioterapiei clasice cu terapia moleculară ţintită reprezintă o nouă strategie în oncologia clinică şi a devenit un standard de tratament în practica clinică pentru mai multe tipuri de neoplazii.

Bibliografie

1. Miron L. Terapiile biologice In Miron L, Marinca M (eds) Oncologie generală. Ediţia II-a Editura" Gr.T. Popa" Iaşi 2012: 254-275.
2. Rahma OE, KunkPR, Khleif SN-Biologic basis of molecular targeted therapy. In Skeel's handbook of cancer therapy. 9th editon, Wolters Kluwer 2016:17-62.
3. Borghaei H, Robinson MK, Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibodies. In DeVita Jr. Lawrence TS, Rosenberg SA.(eds) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology. 10th edition. Wolters Kluwer 2015: 300-307.
4. Brezezniak Christina, Carter C, Thomas A, Giaccone G. Signal trnsduction inhibitors of HER family. In Giaccone G, Soria J- Ch (eds) Targeted therapies in oncology. Second edition.CRC Press 2014: 17-50.
5. Karp DD, Falchook GS (eds.). Handbook of Targeted Therapy. Wolter Kluwer Health 2015.
6. Del Conte G, Cristiana Sessa. Antivascular agents. in In Giaccone G, Soria J- Ch (eds) Targeted therapies in oncology. Second edition.CRC Press 2014: 315-324.

7. Wagner S, Janet Dancey E. Inhibing the phosphoinositetide 3-Kinase/AKT/ Mammalian Target of Rapamyvin Pathway. in In Giaccone G, Soria J- Ch (eds) Targeted therapies in oncology. Second edition.CRC Press 2014:81-114.
8. Lidia Robert, Ribas A. BRAF and MEK inhibitors. in In Giaccone G, Soria J- Ch (eds) Targeted therapies in oncology. Second edition.CRC Press 2014: 115-126.
9. Rao A, Solomon B. Anaplasic lymphoma kinase. In Giaccone G, Soria J- Ch (eds) Targeted therapies in oncology. Second edition.CRC Press 2014: 173-190.
10. Kummar S, Murgo AJ, Tamaszescki E, Doroshow JM. Therapeutic targeting of cancer cells: era of molecularly targeted agents. In Niderhuber JE, Aemitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE (eds) Abeloff's Clinical Oncology. Elsevier Saunders 2014: 423- 433.
11. Scimmer AD, Tannock IF. Dicovery of anticancer drugs. In Tannock I, Hill R, Bristow R, Harrington (eds) The basic sience of onclogy. 5th edition, McGraw Hill 2013: 393-418.
12. Weiner LM, Surana R. Monoclonal antibody for the treatment of cancer. In Mendelsohn J, Gray JW, Howley PM, Israel A, Thomson CB (eds) The molecular basis of cancer. Elsevier Saunders 2014: 683-694.
13. Triozzi PL. Principles of biologic therapy. ASCO-SEP-Medical Oncology Self-evaluation program. 5th Edition. 2016 American Society of Clinical Oncology Inc.2016, pg 71-91.
14. Boehmer LM, Sara K Butler, Janelle. Mann Principles of systemic cancer therapy. In Govindan R, Mogenstern D (eds) The Washington Manual of Oncology. 3th edition, Wolters Kluwer 2015: 54-78.
15. Targeted and biological therapies. in Cassity J, Bisset D, Spence RAJ, Payne M, Morris-Stiff Gareth (eds) Oxford Handbook of Oncology . 4th edition Oxford University Press 2015: 179-196.
16. Tredaniel J. Monoclonal antibodies in oncology. In Tredaniel J (ed) Cancer drugs- a practical approach to drugs avaible to us. ESKA Publishing 2015: 231-294.
17. Rodica Anghel, Laurenția Galeș, Oana Trifănescu. Căi de semnalizare și terapia țintită. Oncologie generală, manual universitar. București, 2019.

CAPITOLUL

XII

HORMONOTERAPIA CANCERELOR

Lucian Miron, Teodora Alexa-Stratulat, Dumitru Sofroni, Lilia Bacalîm

Hormonoterapia reprezintă tratamentul cancerelor hormono-dependente (hormono-sensibile) prin suprimarea surselor de hormoni sau prin blocarea acţiunii acestora la nivel celular.

Hormonii şi antagoniştii celulari sunt agenţi anticanceroşi activi care includ derivaţi steroidieni (estrogeni, progestine, androgeni, corticoizi şi derivaţii lor), compuşi nesteroidieni sintetici cu activitate steroidiană sau antagoniţti steroizi, inhibitori de aromatază, analogi hipotalamo-hipofizari şi hormoni tiroidieni.

Hormonoterapia este un mijloc important şi eficace pentru a opri evoluţia tumorilor ce provin din ţesuturi a căror creştere este controlată de către hormoni sexuali (cancerul mamar, prostatic, endometrial) sau peptidici (tumorile neuroendocrine, carcinoide, tiroidiene). Unele efecte sunt mediate direct la nivel celular, prin legarea compusului de receptori citoplasmatici specifici sau prin inhibarea sau stimularea producţiei sau acţiunii hormonilor. Pot, de asemenea, acţiona prin stimularea sau inhibarea acţiunii factorilor de creştere naturali autocrini şi paracrini (ex. EGF, TGFα şi $_{\beta}$) (1)

RECEPTORII HORMONALI

Hormonii îşi exercită efectele biologice prin legarea de sedii celulare (atât la nivelul celulei normale, dar şi al unor celule neoplazice) de recunoaştere specifică, numite receptori hormonali; răspunsul caracteristic implică activarea unei enzime care declanşează un al doilea mesager celular, ce induce transcripţia ARN şi sinteza proteică. În funcţie de prezenţa sau absenţa receptorilor, celulele tumorale pot răspunde sau nu la manipularea hormonală. În cancerul mamar, de endometru sau prostatic, de obicei în formele diferenţiate de adenocarcinoame, celula tumorală exprimă în mare măsură diferiţi receptori hormonali, dintre care cei mai cunoscuţi sunt cei care leagă androgenii, glucocorticoizii, estrogenii şi progesteronul. Evaluarea receptorilor estrogeni (RE) şi progesteronici (RPg) este un factor esenţial în managementul cancerelor mamare. Dintre metodele de cuantificare a RE şi RPg, se preferă actual metoda imunohistochimică (IHC). Rolurile relative ale mecanismelor de acţiune ale hormonoterapiei sunt parţial înţelese şi variază probabil în funcţie de tipul de tumoară (2).

Statusul receptorilor hormonali reprezintă cel mai relevant factor predictiv pentru hormono-responsivitate (endocrino-sensibilitate) (3).

Hormonii pot fi clasificaţi în general în două grupe mari:

a) *Nesteroidieni* (aminoacizi, peptide şi polipeptide) care obişnuit acţionează pe receptori celulari localizaţi membranar (deoarece sunt hidrosolubili şi nu pot pătrunde intracelular) care activează al doilea mesager molecular precum monofosfatul ciclic-adenozid (cAMP) sau pentru a media acţiunea lor. Exemple: hormoni tiroidieni, epinefrină, oxitocină.
b) *Steroidieni* care se leagă direct de receptori intracelulari pentru a media acţiunea lor. Cancerul mamar şi de prostată sunt dependente de hormonii steroidieni estrogeni şi androgeni, pentru creşterea şi viabilitatea lor. Alte exemple de hormoni steroizi includ glucocorticoizii, mineralocorticoizii şi progestinele precum progesteronul. Bioavabilitatea hormonilor steroidieni depinde de o multitudine de factori incluzând sinteza, transportul în sânge, accesul la ţinta celulară, metabolismul în ţesutul-ţintă şi expresia receptorilor în celula ţintă.

Sinteza, metabolismul şi receptorii estrogeni

Toţi hormonii steroizi sunt sintetizaţi dintr-un precursor comun, *colesterolul*. Sediul primar de sinteză a hormonilor estrogeni (ex. estrone şi estradiol) la femeile în premenopauză este regiunea parafoliculară a ovarului. Sinteza de estrogeni la femeia în premenopauză este ciclică şi reglată de axul hipotalamo-hipofizar. Alte sedii de biosinteză de estrogeni includ celulele mezenchimale din ţesutul adipos şi piele. Aceste ţesuturi devin surse majore de sinteză a estrogenilor la femeile în postmenopauză unde andogenii corticosuprarenali sunt convertiţi la estronă de enzima aromatază care aparţine sistemului citocromic P450. Sinteza de estrogeni în postmenopauză nu este ciclică dar nivele serice şi nivelele tisulare locale depind de de o varietate de factori de mediu şi genetici precum obezitatea sau polimorfismul genelor care controlează metabolizarea steroizilor (biosinteza şi degradarea). Estrogenii mediază efectele prin legarea de receptorii estrogenici care sunt membrii ai superfamiliei de receptori nucleari ai factorilor de transcripţie induşi de ligant (4).

Sunt 2 receptori estrogenici (RE): RE şi RE_{β} care sunt codificaţi de gene separate. REα este codificat de gena ESR1 de 300kb localizată pe cromozomul 6. Când REα se leagă de receptor, acesta dimerizează şi este translocat în nucleu unde leagă elemente ADN responsive la estrogeni care stimulează transcripţia genelor implicate în proliferarea celulară. Odată activat, REα prezintă o conformaţie care favorizează recrutarea unor factorii co-activatori pentru a promova transcripţia unor gene ce activează căi de semnal biologic la nivel celular între care MAPK şi fosfoinozitol 3-kinaza (PI3K) care sunt stimulatorii principali ai creşterii şi proliferării celulare (5).

Sinteza, metabolismul şi receptorii androgeni

Testosteronul este principalul hormon steroidian masculin; 90% din cantitatea totală este sintetizată la nivelul testiculului de către celulele Leydig, iar 10% de către cortico-suprarenală. Testiculul sintetizează iniţial testosteron, iar cortico-suprarenală dihidrotestosteron (DHT) şi derivatul său sulfat, un androgen slab care este convertit în alte ţesuturi tot la testosteron. Androgenul principal care circulă în sânge la bărbat este testosteronul. Producţia de testosteron este reglată prin mecanism de feed-back

de axul hipotalamo-hipofizar ce implică hormonii tropi luteinici hipofizari (LHRH) via axul gonado-hipotalamo-hipofizar precum sinteza de estrogeni de către ovar. Deşi există fluctuaţii diurne a secreţiei de androgeni, sinteza acestora nu are loc în manieră ciclică (6).

Sunt două căi principale prin care testosteronul este convertit metabolic în forme mult mai potente. Prima cale implică enzima numită *aromatază* care este prezentă în numeroase ţesuturi (ex. ţesutul adipos, testicul, creier) şi care converteşte aproximativ 0,5% din producţia zilnică de testosteron la ***estradiol.*** Estradiloul este de 200 de ori mai puternic inhibitor al gonadotrofinei decât testosteronul. A doua cale majoră este reprezentată de conversia testosteronului la forma mult mai potentă, dihidrotestosteronul (DHT) de enzima numită *5 α-reductaza* prezentă în ţesuturile androgen-dependente (ex. prostată, piele). Sunt 2 isoforme de 5α-reductază cu proprietăţi kinetice şi sensibilitate diferită la inhibitori. Interacţiune testosteronului şi DHT cu receptorul androgenic (AR) este diferită.

Majoritatea hormonilor steroizi care intră în celulă sunt derivaţi din fracţia de hormon circulantă, nelegată de proteine care intră prin difuziune pasivă. Odată intrat în celulă, testosteronul sau derivatul său DHT se leagă direct de receptorul andrgen (RA). Receptorul androgen este codificat pe cromozomul X. Fiind o singură genă alelă la bărbaţi, RA este susceptibil la defecte genetice. RA poate exista în varianta normală (*wild type*) de 110kDa dar există şi variante trunchiate identificate la multe cancere prostatice. Aceste variante nu prezintă domeniul de legare a ligandului a RA dar sunt totuşi funcţionale chiar în absenţa androgenilor

Spre deosebire de *estradiol* care se leagă direct de receptorul său în nucleu, *testosteronu*l necesită a fi convertit la DHT care se leagă la o formă citoplasmatică de RA. Complexul receptor androgen – androgen suferă activarea care implică o modificare conformaţională, dimerizează cu alte proteine (ex. HPS 70, HPS90 şi HPS40), şi este transportat în nucleu; complexul se leagă de porţiuni specifice ale ADN numite „elemente hormonal –responsive ADN". Receptorul activat-împreună cu complexe ADN, se asociază, la rândul lor cu factori co-activatori şi componente translaţionale care iniţiază trancripţia genelor al căror mARN sunt translate în proteine ce iniţiază răspunsul biologic. Mecanismele moleculare prin care receptorii nucleari reglează transcripţia genelor nu implică numai interacţiunea dintre receptorul steroid şi cu componentele transcripţionale bazale dar şi acţiunea indirectă prin recrutarea compexelor proteice coreglatorii (7).

I. Principiile hormonoterapiei

Reducerea sau blocarea acţiunii hormonilor sau a legării acestora de receptorul celular specific rezultă în inhibarea proliferării celulare şi/sau promovarea morţii celulare programate (apoptoza).

Terapiile hormonale pot fi **aditive** sau **supresive** (**ablative**, **hormonoprivative**); supresia hormonală se poate obţine prin castrarea chirurgicală (ovarectomie/ orhiectomie), castrarea medicamentoasă sau prin radioterapie.

a. Chirurgia hormonosupresivă este eficace în cancerele mamare (ovarectomie) şi prostatice (orhiectomie subcapsulară). Alte proceduri chirurgicale hormonosupresive (*ex*. hipofizectomia şi adrenalectomia), sunt astăzi abandonate, fiind înlocuite cu tratamente medicamentoase la fel de eficace. De exemplu, cancerul mamar ce prezintă receptori estrogenici şi progesteronici pozitivi (RE+ >50 fmoli/mg proteină, RPg+) are o mare probabilitate de a răspunde la terapia antiestrogenică cu tamoxifen, fulvestrant sau inhibitori de aromatază.

Hormonoterapia reduce riscul de recidivă sistemică şi creşte supravieţuirea generală la femeile hormono-responsive (RE şi/sau RP) indiferent de vârstă, status menopauzal, invazie ganglionară, mărimea tumorii, stausul HER2 şi utilizarea chimoterapiei (8). Din aceste motive, hormonoterapia va fi administrată aproape la toate femeile cu boală hormono-dependentă. La bărbaţi, hormonoterapia joacă un rol esenţial în terapia cancerului de prostată metastatic şi, în anumite situaţii în adjuvanţă. Trebuie avut în vedere, însă, că şi acest tip de terapie antineoplazică este asociat cu efecte secundare care pot deveni importante în administrarea pe termen lung.

Tabelul 1. Clasificarea hormonoterapicelor antitumorale după mecanismul de acţiune.

I. Hormonoterapie supresivă
   - ovarectomie chirurgicală, radiologică
   - orhiectomie

II. Hormonoterapie aditivă
   a. competitivă:
      - modulatori selectivi de receptor estrogeni: tamoxifen, raloxifen, toremifen.
      - inhibitori de receptori androgenici: bicalutamida, enzalutamida, flutamid, nilutamid
      - antagonişti de receptor estrogen: fulvestrant
      - antiandrogeni: fluoximesteron
      - estrogeni: dietilstilbestrol
      - androgeni: testosteron propionat
      - progestine: medroxiprogesteron acetat, megestrol acetat
   b. privativă:
      - agonişii de LHRH: goserelin, leuprolid, triptorelin
      - antagoniştii receptor GnRH: degarelix
      - inhibitorii de aromatază: letrozol, aminoglutetimid, anastrazol
      - inhibitor ai biosintezei de androgeni: abiraterone acetat.

III. Hormonoterapie frenatorie
   - hormonii tiroidieni: levotiroxina, liotironina
   - hormonii somatostatinici
   - analogi somatostatinici: octreotid acetat, octrotid LAR
   - corticosteroizii: dexametazonă, prednison.

Tabelul 2. Tumorile hormono-sensibile şi mijloace terapeutice hormonale

Tumora	**Mijloace terapeutice hormonale**
Cancer mamar	ovarectomie analogi de LH-RH (goserelin) antiestrogeni (tamoxifen, toremifen) inhibitori de aromatază (aminoglutetimid, anastrazol etc.) progestine (megestrol)
Cancer prostatic	orhiectomie analogi de LH-RH (buserelin, goserelin, leuprorelid) antiandrogeni: (flutamidă, enzalutamid) estrogeni (dietilstilbestrol)
Cancer endometrial	progestine (megestrol)
Tumori neuroendocrine (carcinoid)	analogi de somatostatin (octreotid)
Leucemii limfocitare şi limfoame	glucocorticoizi (prednison)

A. <u>Hormonoterapia supresivă (ablativă)</u>

Hormonoterapia ablativă constă în suprimarea sursei principale de hormoni (ovar, testicul) prin chirurgie sau radioterapie. Diminuarea cantității de estrogen din circuitul sangvin poate fi efectuată chirurgical prin ovariectomie (laparoscopică sau laparotomică), reducând imediat și sigur nivelul estrogenilor circulanți la 100% dintre paciente. Comparativ cu ovariectomia laparotomică, cea laparoscopică reprezintă tehnică chirurgicală de elecție mult mai sigură, puțin traumatizantă, cu efect imunosupresiv mult mai redus, convalescență scurtă, cu reabilitarea postoperatorie rapidă (1-2 zile față de 8-10 zile în laparotomie) și redusă ca preț. Costul redus al intervenției chirurgicale de acest fel, respectarea riguroasă a măsurilor aseptice și ablastice reprezintă un argument important în alegerea metodei de tratament. Ovariectomia laparoscopică oferă și avantajul unei examinări mai minuțioase a organelor cavității peritoneale și pelviene. Leziunile ovariene sau anexiale pot fi identificate și îndepărtate în aceeași ședință operatorie. Pentru pacientele cu cancer metastatic al glandei mamare, ovariectomia laparoscopică, reprezintă, de asemenea, o modalitate de tratament de elecție, deoarece este o tehnică minim invazivă cu o rată scăzută a complicațiilor postoperatorii (0 – 6,1%). Principalele avantaje ale acestei metode constă în obţinerea rapidă a efectului terapeutic, absenţa fenomenului de exacerbare simptomatică („*flare up*”) şi preţul de cost scăzut.

FORME DE HORMONOTERAPIE SUPRESIVĂ UTILIZATE CURENT ÎN PRACTICĂ

În cancerele mamare avansate, rezultatele *ovarectomiei bilaterale* sunt echivalente cu castrarea radiologică. Ratele de răspuns depind de statusul receptorilor hormonali (RE, RPg), în tumorile cu RE+ fiind înregistrate rate de răspuns de 60-75% (cu durata medie de 6 luni), faţă de 30% în totalitatea cazurilor neselectate. Indicaţiile principale ale hormonoterapiei supresive în cancerele mamare sunt formele metastatice (cutanate, osoase şi pleuro-pulmonare) şi cele local-avansate la femeile în premenopauză. Hormono-responsivitatea este sugerată de evoluţia lentă a bolii, răspunsul favorabil la hormonoterapiile anterioare şi localizările metastatice extraviscerale (cutanate şi osoase).

În cancerul de prostată, *orhiectomia bilaterală* se recomandă la pacienţii cu metastaze osoase sau cu evoluţie loco-regională, manifestată prin tulburări de micţiune. Orhiectomia determină scăderea rapidă, cu până la 95% (până la un nivel bazal) a nivelelor de testosteron circulant, o ameliorare evidentă a simptomelor în peste 50% dintre cazuri şi un efect antalgic evident asupra metastazelor osoase. Durata remisiunii este în medie de 9-12 luni (cu extreme care durează ani). Castrarea chirurgicală tinde să fie actual înlocuită de terapia cu analogi de LH-RH care obţine castrări temporare pe cale medicală (9, 10)

Hormonoterapia aditivă

Hormonoterapia aditivă constă din utilizarea hormonilor sexuali exogeni şi a derivaţilor lor de sinteză sau a compuşilor nesteroidieni cu efect de antagonizare *competitivă* sau *privativă*.

Hormonoterapia competitivă

Hormonoterapia competitivă se realizează cu compuşi care au o afinitate crescută pentru receptorii hormonali şi se substituie hormonilor respectivi, determinând inhibiţia hormonilor tropi hipofizari corespunzători.

Modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici (antiestrogenii)

Antiestrogenii (tamoxifen, toremifen, raloxifen, fulvestrant) sunt substanţe ce pot inhiba proliferarea celulară prin blocarea creşterii tumorale mediată prin RE sau blocarea creşterii mediată prin factorii de creştere tumorali (antiangiogenici şi apoptotici) (11).

Modulatorii selectivi ai RE (s*elective estrogen receptor modulators*, SERM), se leagă de receptorii de înaltă afinitate citoplasmatici şi nucleari apoi recrutează factori co-activatori şi co-represori ai complexului de transcripţie pentru ca în nucleu să se lege de elemetele de răspuns la estrogen în regiunea promotoare a genelor reglate de estrogeni afectând creşterea celulară; factorii modulatori includ 20 de proteine-receptor, 50 de factori activatori ai transripiţei, precum şi numeroase elemente de răspuns. Capacitatea tamoxifen-ului de a funcţiona ca agonist sau antagonist depinde dacă se recrutează co-activatori sau co-expresoori la complexul RE alfa. În anumite ţesuturi, SERM sunt

antiestrogeni, iar în altele sunt estrogenici datorită recrutării diferenţiate fie de co-represori fie de co-activatori într-un anumit tip specific de ţesut (8).

Tamoxifen, cel mai cunoscut SERM, se comportă ca un blocant de receptor la nivelul ţesutului glandular mamar dar ca un agonist în uter, şi ficat. Ca rezultat, tamoxifen este un antiestrogen foarte eficace în cancerul mamar care exprimă RE dar prezintă dezavantajul creşterii proliferării endometrului şi riscului de cancer de corp uterin.

Tamoxifen continuă să fie un tratament hormonal important pentru prevenţia şi tratamentul cancerului mamar.

Tamoxifen este utilizat în linia I de tratament la pacientele cu cancer mamar cu RE+ şi RPg+, determinând rate de răspuns de 60-70%. Tratamentul adjuvant cu Tamoxifen pe o durată de 5 ani, este asociat cu o reducere a ratei anuale de mortalitate de 34,0%, cu o scădere absolută a mortalității de 9,2% la 15 ani după diagnostic. Administrarea sa (în special, pe durate mai mari de 5 ani) a fost incriminată în apariţia adenocarcinoamelor endometriale secundare și a trombozei venoase. Doza standard este de 20mg/zi, iar durata optimă depinde de studiile clinice: ca tratament preventiv, durata de administrare este de 5 ani iar ca tratament adjuvant în cancerele mamare invazive durata de 10 ani determină rezultate mai bune (comparativ cu 5 ani) (12).

Efectele secundare sunt divizate în simptome vasomotorii (bufeuri de căldură, transpirații reci, transpirații nocturne, insomnie), simptome neuro-psihice (cefalee, vertij), simptome gastro-intestinale (adaos ponderal, diaree, greață), simptome ginecologice (hemoragii vaginale, uscăciune vaginală, diminuarea libidoului), simptome musculo-scheletale (osteoporoză, mialgii, artralgii) și insuficiență cognitivă. Aceste efecte secundare apar în proporție de până la 50,0% dintre paciente.

Generaţia a II-a de antiestrogeni este reprezentată de toremifen (Fareston®), raloxifen, fulvestrant (Faslodex®) etc.

Toremifen prezintă o afinitate crescută pentru RE, dar şi efecte citostatice pe celulele RE–. Efectele secundare sunt asemănătoare cu tamoxifen, minus riscul de cancerogeneză uterină. Administrarea de tamoxifen în adjuvanţă a redus rata recidivelor la distanţă cu aproximativ 41% şi rata deceselor cu 34%.

Fulvestrant este un antagonist pur, care prezintă o afinitate de 100 de ori mai mare pentru RE față de tamoxifen ce inhibă complet expresia RE, determinând atât blocarea, cât şi accelerarea degradării şi pierderea acestora din celulă. Se administrează intramuscular, la femeile în postmenopauză, în cazul progresiei/recidivei în timpul sau după terapia antiestrogenică. Doza de 500mg este actual considerată ca standard (13). Efectele secundare sunt reprezentate de simptome constituţionale, incluzând bufeuri, edeme periferice, greţuri şi vărsături.

Antiandrogenii

Antiandrogenii sunt utilizaţi în terapia carcinomului de prostată metastazat, cu efecte secundare minime: ginecomastie, diaree, toxicitate hepatică reversibilă. Sunt împărţiţi în două mari categorii: *steroidieni* şi *nesteroidieni* (*„puri”*).

- *Antiandrogenii steroidieni* (**ciproteron acetat** [Androcur®]) suprimă gonadotropinele prin efect de feedback şi scade nivele de testosteron fiind şi puternici inhibitori ai ataşării nucleare a androgenilor.
- *Antiandrogenii nesteroidieni* (flutamid, bicalutamid [Casodex®]) sunt compuşi progestaţionali ce exercită efecte duale: de blocare a receptorului citosolic de androgen. Anti-andogenii non-steroidieni ca flutamida sau bicalutamid nu prezintă activitate gonoadotrofinică sau hipotalamică de a suprima prin feedback nivelele de testosteron, motiv pentru care în general nu sunt indicaţi în monoterapie în prima linie de tratament al cancerului de prostată hormono-sensibil (14).

Bicalutamid este activ la pacienţii cu cancere prostatice avansate, dar fără efectele secundare digestive ale flutamid; are $T_{1/2}$ de 6 zile, fapt ce face posibilă administrarea intermitentă.

Enzalutamid este un nou anti-antiandrogen non-steroidian. Enzalutamid leagă cu o afinitate de 7 ori mai mare receptorul androgenic decât antiandrogenii bicalutamid şi flutamid. Acest nou inhibitor blochează transcripţia nucleară a RA, influenţează negativ legarea RA de elementele ADN de răspuns la androgeni şi blochează recrutarea co-activatorilor (8). Enzalutamid este un antagonist selectiv de receptor androgenic care a demonstrat că poate creşte supravieţirea la pacienţii cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (15).

Aproximativ **30%** din pacienţii care au răspuns iniţial la hormonoterapie şi ulterior au progresat vor răspunde la terapia ulterioară cu antiandrogeni.

Estrogenii

Estrogenii au fost folosiţi mult în trecut în tratamentul cancerelor mamare metastazate la femeile în postmenopauză (dietilstilbestrol [DES], estradiol, clorotrianisen [Tace®]), şi în cancerele de prostată metastazate (clorotrianisen, poliestradiol [*Estradurin*®], *Estramustin* [*Estracyt*®, combinaţie de estrogen cu alchilant]) (16). Utilizarea acestora este restrânsă în prezent, în primul rând datorită efectelor secundare cardiovasculare.

Progestinele

Progestinele exercită asupra axului hipotalamo-hipofizar o acţiune indirectă (inhibarea prohormonilor gonadotrofinici hipofizari) şi una directă (inhibarea proliferării celulare). Au demonstrat o activitate importantă în cancerele mamare (liniile II şi III de tratament) şi endometriale (17) şi au de asemenea unele rezultate în tumorile ovariene şi prostatice; au fost utilizate, dar cu rate de răspuns modeste (16%), şi în terapia cancerelor renale metastatice. Progestinele determină creşterea apetitului şi adaos ponderal, motiv pentru care sunt utilizate şi ca terapie simptomatică. Efectele secundare sunt feminizarea (mai puţin ca DES), obezitatea, unele efecte cardiovasculare. Preparatele uzuale sunt medroxiprogesteron acetat (*Farlutal*®, *Provera*®) şi megestrol acetat (*Megace*®).

Androgenii

Mecanismul prin care dozele crescute de androgeni inhibă cancerul mamar este necunoscut, deşi dovezile experimentale şi clinice evidenţiază inhibiţia hormonilor

gonadotrofinici hipofizari şi producţia crescută de estrogeni, precum şi blocarea RE (dar la concentraţii de 1000 ori mai crescute decât estrogenii). Androgenii sunt utilizaţi astăzi în tratamentul cancerelor mamare doar în mod excepţional, datorită rezultatelor modeste şi efectelor secundare importante (virilizare, hepatotoxicitate, hipercalcemie, tromboembolii). Un efect favorabil este cel anabolizant. Preparatele disponibile sunt testosteron propionat (*Testosterone*®), metiltestosteron (*Oreton*®), fluoximesteron (*Halotestin*®).

Hormonoterapia privativă

Hormonoterapia privativă determină blocarea surselor de hormoni prin suprimarea stimulilor hipofizari (analogii GnRH), fie prin blocarea sintezei hormonilor la nivel suprarenal (inhibitorii aromatazici). Se consideră că există patru mecanisme de acțiune a analogilor GnRH asupra funcției ovariene: 1) starea hipoestrogenică indusă de analogii GnRH diminuează perfuzia sangvină în ovare; 2) mediul hipogonadotropic indus de analogii GnRH scade numărul foliculilor primordiali; 3) diminuarea apoptozei celulelor ovariene prin activarea receptorilor GnRH; și 4) efect protector al analogilor GnRH asupra celulelor stem din ovare.

Inhibitorii funcţiei hipofizare şi gonadice (analogi GnRH/antagoniştii GnRH)

Analogii GnRH (practic ai LH-RH) determină o formă de castrare chimică, ce poate fi reversibilă dacă se aplică o perioadă limitată de timp (de obicei mai puţin de un an) (18). Aceştia determină în 10-30% din cazuri o fază iniţială de stimulare (fenomenul de "*flare up*": bufeuri, exacerbarea durerii la pacienţii cu boală diseminată osos etc.) ce durează 1-2 săptămâni, ulterior producându-se inhibiţia şi supresia sensibilităţii hipofizei. Scăderea nivelului testosteronului şi estrogenilor este la nivelul celui post castrare (1). Indicaţiile analogilor GnRH sunt cancerele de prostată avansate şi cancerele mamare avansate la femeile în premenopauză. Analogii LH-RH disponibili sunt**: Lucrin Depot 3,75 mg** (substanța activă – leuprorelina) produs de *Abbott Laboratories S.A., Avenida de Burgos 91, 28050 Madrid, Spania* cu administrarea intramusculară o dată la 28 de zile timp de 2 ani; **Dipheriline 3,75 mg** (substanța activă – triptorelina) produs de *Ipsen Pharma Biotech, Parc d'Activites du Plateau de Signes CD No. 402-83870 Signes, Franța* cu administrarea intramusculară o dată la 28 de zile pe o perioadă de 2 ani; **Zoladex 3,6 mg** (substanța activă – acetat de goserelină) produs de *AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK 102NA, Marea Britanie* cu administrare subcutană în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 de zile pe parcursul unei perioade de 2 ani; **10,8 mg** cu administrare subcutană la fiecare 12 săptămâni.

Antagoniştii de receptor GnRH: **degarelix** au avantajul de a inhiba axul hipotalamo-hipofizar fără apariţia fenomenului de „flare-up" (8).

Inhibitorii suprarenalei şi inhibiţia aromatazei

Androgenii circulanţi secretaţi de suprarenală sunt convertiţi în estrogeni sub acţiunea enzimei aromataza, ce se găseşte nu numai în suprarenale, ci şi în alte ţesuturi (ovar, glanda mamară, muşchi, ţesut adipos). Inhibitorii de aromatază (IA) pot fi steroidieni sau nesteroidieni; determină o suprarenalectomie chimică şi, în acelaşi timp, blocarea aromatizării periferice a estrogenilor.

IA nesteroidieni de generaţia I (aminoglutetimid) blochează conversia colesterolului în δ5-pregnenolon (etapă precoce în steroidogeneza adrenală) prin inhibiţia competitivă a citocromului P450, afectând producţia de aldosteron, cortizol şi androgeni; blochează şi aromatizarea androgenilor la estrogeni. Este utilizat ca tratament hormonal de linia II-III în cancerele mamare metastatice (în special osoase); trebuie administrat în asociere cu hidrocortizon şi este necesară monitorizarea electroliţilor.

IA nesteroidieni de generaţia II (fadrazol) şi de **generaţia III** (anastrazol, letrozol) operează o inhibiţie mai selectivă asupra aromatazei şi nu necesită administrarea concomitentă de hidrocortizon.

IA steroidieni de generaţia II (formestan) şi de **generaţia III** (exemestan) determină ca efecte secundare rash cutanat, somnolenţă, ameţeli, ataxie, leucopenie, febră.

IA de generaţia III, atât steroidieni cât şi non-steroidieni, au fost aprobaţi ca tratament de prima linie la pacientele cu cancer mamar în pre-menopauză, cu RE+, în asociere cu supresia ovariană, şi în post-menopauză, mai multe studii randomizate mari demonstrând că aceştia sunt cel puţin la fel de eficace ca şi tamoxifen (12).

Exemestan are o structură steroidiană şi este clasificat ca un inhibitor de aromatază de tip I, cunoscut şi ca inactivator de aromatază deoarece se leagă ireversibil şi inactivează enzima aromatază. Recent, acseta, a fost aprobat în adjuvanţă la femeile în premenopauză cu receptori estrogenici pozitivi, în asociere cu supresia ovariană (chimică/chirurgicală/radioterapică) (19).

Abiraterone acetat (**Zytiga®*)*** este un antiandrogen steroidian, inhibior al sintezei de androgeni utilizat în asociaţie cu prednison în cancerul prostatic metastatic rezistent la castrare (hormono-rezistent). Ca mecanism de acţiune, abiraterone este un inhibitor selectiv şi ireversibil a CYP17, enzimă-cheie a sistemului citocromic P450 care joacă un rol important în sinteza androgeni şi estrogeni. Doza stabilită de abiraterone este de 1000 mg/zi (4 tb de 250mg/zi). Toxicitatea principală este datorată excesului de mineralocorticoizi inclusiv hipokaliemia, hipotensiunea şi retenţia de fluide). Blocarea CYP17 determină creşterea nivelelor de ACTH care cresc nivelele de steroizi, inclusiv corticosteron şi deoxicorticosteron (8). Administrarea de corticosteroizi este modalitatea principală de tratament a efectelor secundare.

B. *<u>Hormonoterapia frenatorie</u>*

Hormonii tiroidieni

Se administrează după tiroidectomia pentru carcinom tiroidian, cu scopul de a inhiba secreţia hipofizară de TSH (care reprezintă un factor de creştere pentru carcinoamele tiroidiene) şi totodată în scop substitutiv (20).

Analogii somatostatinici

Analogii de somatostatin (octreotid, lanreotid, pasitreotid) sunt utilizaţi în tratamentul tumorilor neuroendocrine (pe baza identificării receptorilor pentru

somatostatin în 80-90% dintre acestea), mai ales al celor care se manifestă prin sindromul carcinoid; reprezintă tratamentul de elecţie pentru pacienţii cu tumori carcinoide (21).

Doar un număr limitat de pacienţi au prezentat regresie tumorală parţială după tratament, şi numai câteva cazuri remisiune completă. Totuşi, mulţi pacienţi (70-90%) prezintă boală stabilă, cu ameliorare simptomatică a sindromului carcinoid (diaree, *flush* etc.), şi reducerea la jumătate a secreţiei urinare de acid 5-hidroxi-indolacetic (5-HIAA) în 50-70% din cazuri.

Cel mai eficace analog de somatostatin este octreotid, disponibil în două forme: cu eliberare rapidă (octreotid acetat [*Sandostatin*®]) şi cu eliberare lentă (*Octreotid LAR*® [Long Acting Repetable]).

Octreotid acetat se administrează în doza iniţială de 100-600 µg/zi S.C. în 2-4 prize (dozele vor fi titrate în funcţie de simptomele pacientului). Determină răspunsuri clinice simptomatice în 60%, răspunsuri biochimice în 70% şi răspunsuri tumorale în 8% din cazuri.

Utilizarea *formei cu eliberare lentă* în doză de 20-30 mg/lună I.M. sau a *somatotubulinei* (Somatuline Autogel®) 60-120 mg/lună I.M. prezintă o eficacitate echivalentă cu cea a octreotid acetat.

Octreotid radioactiv poate fi administrat numai în cadrul studiilor clinice.

SOM230 este un nou analog de somatostatin, în curs de testare clinică; prezintă un timp de înjumătăţire prelungit (~ 24h) şi efect inhibitor crescut pe receptorii de somatostatin de tip 1, 2 şi 3.

Corticoterapia

Corticosteroizii prezintă indicaţii multiple în oncologie, cum ar fi:

- includerea în protocoalele de tratament citostatic în leucemii şi limfoame (efect limfolitic)
- paliaţia sindroamelor febrile paraneoplazice (efect antiinflamator)
- paliaţia metastazelor cerebrale şi sindrom de compresiune de venă cavă superioară (efect antiedematos şi antalgic)
- ameliorarea hipercalcemiei neoplazice (metastaze osoase) şi paraneoplazice
- prevenţia şi tratamentul greţurilor şi vărsăturilor (efect antiemetic sau de potenţare a medicaţiei antiemetice)
- tratament de susţinere (efect anabolic)

Rolul hormonoterapiei în paliaţia simptomelor determinate de cancer/de tratamentele antineoplazice

Progestivele şi corticoizii în doze mici pot influenţa favorabil anorexia şi caşexia la pacienţii neoplazici în fazele terminale. Metiltestosteronul (androgen sintetic) în doze reduse determină efecte somatice favorabile la pacienţii de sex masculin, fără contraindicaţii oncologice sau urologice.

Practica clinică

Cancerul mamar

- Castrarea + tamoxifen este superioară fiecărei modalităţi terapeutice independente
- Substituţia secvenţială a unui tratament hormonal cu altul poate determina răspunsuri secundare şi terţiare la pacienţii cu boală avansată în eşec la terapiile anterioare.

Cancerul de prostată

- Castrarea plus blocada anti-androgenică nu a demonstrat beneficii clare faţă de castrarea singură
- Când boala progresează post-castrare, asocierea secvenţială a unui anti-androgen la castrare poate determina răspunsuri secundare.
- Chiar şi cancerele rezistente la castrare sunt frecvente încă dependente de activarea receptorului androgenic (demonstrată de eficacitatea *abirateronei* care blochează sinteza de androgeni din precursorii suprarenali).

Tabelul 3. Principalele hormonoterapii utilizate în practica clinică curentă, în funcţie de tipul de neoplazie, farmacocinetica şi toxicitatea fiecărui compus.

Modulatorii selectivi de RE (SERMs)	**Indicaţii**	**Farmacocinetică**	**Toxicităţi**	**Observaţii**
Tamoxifen	Neoplasm mamar RE+, pre-si post-menopauză;	Prezintă metabolizare hepatică (CYP450). Concentrația max. plasmatică – la 3-7h, cu un timp de înjumătățire de 9-14 zile.	Fenomene tromboembolice Bufeuri Metroragii Modificarea profilului lipidic Depresie *Atenție la riscul de neoplasm endometrial	Se administrează în doza de 20mg/zi p.o.
Inhibitorii de receptori androgenici	**Indicaţii**	**Farmacocinetică**	**Toxicităţi**	**Observaţii**
Bicalutamida	Neoplasm prostată	Timp de injumatățire 7 zile.	Bufeuri, astenie Ginecomastie Disfuncție erectilă	Administrare 50mg/zi p.o, singur sau în combinație cu un agonist LH-RH.
Enzalutamida	Neoplasm prostată	Absorbție orală rapidă, timp de înjumătățire 6 zile, trece bariera hemato-encefalică.	Astenie Diaree Poate alungi intervalul QT Citoliza hepatică Disfuncție erectilă	Se administrează în doza de 160mg/zi

Flutamida	Neoplasm prostată	Timp de înjumătățire de 6 h, metabolizare hepatică	Diaree, greturi Disfuncție hepatică Ginecomastie Disfuncție erectilă	Se administreaza in doza de 250mg x3/zi
Nilutamida	Neoplasm prostată	Timp de înjumătățire de 56h, absorbție orală rapidă, metabolizare hepatică	Reacție disulfiram-like Afectare oculară Pneumonită interstițială Disfuncție erectilă	Se administrează în doza inițială de 300mg/zi p.o timp de 1 lună, ulterior 150mg/zi
Ciproteron acetat	Neoplasm prostată	Timp de înjumătățire de 2 zile	Citoliza hepatică Toxicitate digestiva	Se administrează în doza de 50mg x2/zi p.o.
Antagonistii receptorului estrogenic	**Indicaţii**	**Farmacocinetică**	**Toxicităţi**	**Observaţii**
Fluvestrant	Neoplasm mamar, în postmeno-pauză	Timp de injumătățire: 40 zile, metabolizare hepatică	Astenie, bufeuri Toxicitate digestvă	Se administrează 250mg x2 i.m. în zilele 1,15,29, ulterior la 28 zile
Agoniști LH-RH	**Indicaţii**	**Farmacocinetică**	**Toxicităţi**	**Observaţii**
Goserelin (Zoladex)	Neoplasm mamar Neoplasm prostată	Metabolizare hepatică, renală, trece bariera hemato-encefalică, timp de înjumătățire 5h.	Astenie Adaos ponderal Bufeuri Scaderea masei musculare Osteoporoză Efecte cardiovasculare Disfuncție sexuală Depresie	Adm. s.c. la femei 3.6mg/4 săpt, la bărbați 10.8mg/ 12 săpt.
Leuprolid (Eligard)	Neoplasm prostată	Traversează bariera hematoencefalică, metabolizare hepatică și renală și timp de înjumătățire 3h.	Similar cu Goserelin	Adm. s.c. 22.5mg/ 12 săpt
Triptorelin (Diphereline)	Neoplasm prostată	Metabolizare hepatică, timp de înjumătățire 3 h.	Similar Goserelin	Adm s.c. 3.75 mg/ 4 săpt

Antagonisti GnRH	**Indicaţii**	**Farmacocinetică**	**Toxicităţi**	**Observaţii**
Degarelix	Neoplasm prostată	Circulă legat de proteinele plasmatice,este metabolizat hepatic și timpul de înjumătățire este de 28 zile	Toxicitate cardiacă Creștere ponderală Disfuncție erectilă Bufeuri Osteoporoză	Se administrează inițial 120mg x 2 s.c., ulterior lunar în doza de 80mg s.c.
Agonisti GnRH	**Indicaţii**	**Farmacocinetică**	**Toxicităţi**	**Observaţii**
Anastrozol	Neoplasm mamar	Metabolism hepatic, timp de înjumătățire 50h	Bufeuri Artralgii, edem periferic Hipercolesterolemie Osteoporoză Toxicitate digestivă	Se administrează 1mg/zi p.o.
Letrozol	Neoplasm mamar	Metabolizat prin CYP450, timp de înjumătățire 48h	Similar Anastrozol	Se administrează 2.5mg/zi p.o.
Exemestane	Neoplasm mamar	Metabolizat prin CYP450, timp de înjumătățire 24h	Similar Anastrozol	Se administrează 25mg/zi p.o.
Inhibitori ai biosintezei de androgeni	**Indicaţii**	**Farmacocinetică**	**Toxicităţi**	**Observaţii**
Abiraterone acetate	Neopmasm prostată	Circulă legat de proteinele plasmatice, este convertit in abiraterona la nivel hepatic, timpul de înjumătățire 12h	Efect mineralo-corticoid (edem periferic, hipo-kaliemie, hiper-tensiune) Hematurie Disfuncție hepatică Mielosupresie	Admin. p.o. 1g/ zi, cu reducerea dozelor în funcție de scorul Child-Pugh. Se administrează concomitent corticoterapie (10mg/zi prednison).
Analogi somatostatinici	**Indicaţii**	**Farmacocinetică**	**Toxicităţi**	**Observaţii**
Octreoctid acetat	Sindrom carcinoiddin tumorile neuro-endocrine	Metabolizat hepatic, timp de înjumătățire 1.5h	Bradicardie sinusală Hipertensiune arterială Toxicitate digestivă Hiperglicemie	

Hormonorezistenţa

Unul dintre obstacolele majore în calea eficacităţii hormonoterapiei este fenomenul de hormonorezistenţă. Rezistenţa la terapiile hormonale este de 2 tipuri: hormonorezistenţa *de novo*/intrinsecă şi hormonorezistenţa dobândită. Rezistenţa la hormonoterapie semnifică absenţa de răspuns la o terapie hormonala iniţială, progresia boli după tratamentul hormonal sau progresia bolii după un răspuns iniţial. Există mecanisme de rezistenţă generale şi mecanisme specifice fiecărui tip de terapie hormonală.

Mecanisme de rezistenţă primară:

- Mutaţii la nivelul căilor de proliferare hormono-independente tumorale cu sau fără pierderea receptorilor hormonali
- Calea de hormono-dependenţă există dar este neresponsivă la tratament datorită mutaţiilor la nivelul receptorilor
- Stimularea creşterii tumorale pe calea unor alte căi de semnal hormono-independente (ex. existenţa unor interferenţe cu căile de semnal ale altor factrori de creştere).

Mecanisme de rezistenţă dobândită:

- Selecţia clonală
- Creşterea producţiei de receptori hormonali
- Creşterea afinităţii receptorului pentru hormon
- Alterarea interacţiunilor hormon-receptor
- Inducţia de enzime metabolice care reduc nivelul intracelular de hormon antagonist.

În practică, după o perioadă variabilă de timp, cancerele hormono-sensibile achiziţionează mutaţii la nivelul celulelor maligne încât devin mai agresive, mai puţin diferenţiate şi hormono-independente. În cancerele mamare şi prostatice, termenul de progresie este mai frecvent utilizat în sensul modificărilor care fac trecerea de la un fenotip hormono-dependent la unul hormono-independent (hormono-rezistent). Progresia tumorală este datorată mutaţiilor sau rearanjamentelor cromozomiale, deleţii şi duplicări, cu selecţia unor clone care prezintă un avantaj de creştere în absenţa activării receptorilor hormonali. Mecanismul unanim acceptat presupune apariţia unei mici populaţii de celule estrogen- şi androgen-independente care în timp devin dominante. Dezvoltarea progresiei tumorale în cancerul mamar şi de prostată are la bază fenomene genetice şi epigenetice (modificarea expresiei genelor). În acest caz, uneori, modificarea tratamentului hormonal cu un alt preparat cu un mecanism diferit de acțiune poate restabili sensibilitatea tumorală.

În **cancerul mamar** a fost demonstrată frecvent activarea RE pe calea ligant-independentă care poate contribui la dezvoltarea la hormono-rezistenţă. Unele mutaţii mai frecvent întâlnite în cancerul mamar asociate cu fenomenul de hormono-rezistenţă implică supraexpresia şi activarea anormală a unor factori de creştere (precum

EGFR, IGFR, HER2/NEU/ERBB-2) sau a semnalelor lor intracelulare, molecule de transducere a semnalului (RAS/RAF, MAPK, Fosfatidilinozitol-3 kinaza (PI3K), AKT). Relaţiile încrucişate între RE şi alţi factori transcripţionali sau molecule co-regulatorii poate juca un rol în progresia la hormono-independenţă (8).

În **cancerul de prostată** apar frecvent alterări genomice care pot sta la baza fenomenului de hormono-independenţă precum: fuziuni de ale genei ERG (40-50%), mutaţii punctiforme ale genei pentru receptorul androgen (RA) 50-60%, deleţii PTEN (40-50%), deleţii RB (20%) alterări ale genelor de reparare (20%). Mecanismele potenţiale care conduc la imuno-independenţă includ: apariţia unor căi alternative de transducţie a semnalului biologic, mutaţiile genei pentru receptor sau amplificarea acestora, căi de semnal de activare încrucişată între căile-receptor şi cele pentru factorii de creştere sau kinazele acestora, dezvoltarea unor căi de semnal alternativ care scurt-circuitează receptorul, sinteza autocrină de androgeni şi supraexpresia unor gene de supravieţuire (22).

REZUMAT

Terapia sistemică în cancer include: chimioterapia, hormonoterapia, terapia moleculară ţintită şi imunoterapia.

Terapia hormonală este o metodă de tratament sistemic importantă şi eficace în tumorile „hormono-sensibile", ce provin din ţesuturi a căror creştere este controlată de către hormoni (hormono-dependente); se administrează cu intenţie în special paliativă, şi acţiunea sa (suprimarea surselor de hormoni sau blocarea acţiunii acestora la nivel celular) are durată limitată în timp.

Modalităţile de hormonoterapie în cancerele hormono-dependente se bazează pe aceleaşi principii, fie pe blocarea sintezei de hormoni steroidieni sau blocarea activităţii lor la nivelul celulelor ţintă.

Aproximativ 70% din cancerele mamare sunt RE + şi aproximativ 50% vor răspunde la endocrinoterapie cu răspunsuri de aproximativ 35-40%. Majoritatea cancerelor de prostată (~90%) răspund la terapia hormonală. Din acest motiv, dozarea RE trebuie efectuată de rutină la toate cancerele mamare şi numai tumorile RE+ vor fi tratate hormonal în timp ce în cancerele de prostată nu se dozează receptorii androgeni.

Fenomenul de hormonorezistenţă nu poate fi actual prevenit! Mecanismele potenţiale care conduc la hormono-independenţă includ dezvoltarea unor căi de semnal alternative, mutaţii în genele receptor sau amplificări, sinteza autocrină de hormoni androgeni şi supraexpresia unor gene de supravieţuire.

Bibliografie

1. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB (Michael B., Tepper JE, Abeloff MD. Abeloff's clinical oncology. 2014. 2092 p.
2. Toumeh A, Skeel R. Classification, use and toxicity of clinicallly useful chemotherapy and molecular targeted therapy. In: Khleif S, Rixe O, Skeel R, editors. Skeel's Handbook of Cancer Therapy. 9th ed. Wolters Kluwer; 2016. p. 667–846.
3. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. Ther Adv Med Oncol. 2015 Nov;7(6):304–20.
4. Cole L, Kramer P. The Endocrine System. In: Cole L, Kramer P, editors. Human Physiology, Biochemistry and Basic Medicine. Academic Press; 2016. p. 69–77.
5. Smith LC, Clark JC, Bisesi JH, Ferguson PL, Sabo-Attwood T. Differential recruitment of co-regulatory proteins to the human estrogen receptor 1 in response to xenoestrogens. Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics. 2016;19:159–73.
6. Auchus R. Human Steroid Biosynthesis. In: Plant TM (Tony M., Zeleznik A, Knobil E, editors. Knobil and Neill's physiology of reproduction. Elsevier; 2015. p. 295–312.
7. Darbre PD. Endocrine disruption and human health. Academic Press; 2015. 377 p.
8. DeVita VTJ, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Principles & Practice of Oncology 10th Edition. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
9. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. J Clin Invest. American Society for Clinical Investigation; 2006 Mar;116(3):561–70.
10. Dennis C. Manual of Clinical Oncology. 6th ed. Casciato D, editor. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2009.
11. Pritchard KI, Gelmon KA, Rayson D, Provencher L, Webster M, McLeod D, et al. Endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive her2-negative advanced breast cancer after progression or recurrence on nonsteroidal aromatase inhibitor therapy: a Canadian consensus statement. Curr Oncol. Multimed Inc.; 2013 Feb;20(1):48–61.
12. Abraham J, Gulley J, Allegra C, editors. The Bethesda Handbook of Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014.
13. Robertson JFR, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Macpherson E, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. J Clin Oncol. 2009 Sep 20;27(27):4530–5.
14. Govindan R, Morgensztern D, Washington University (Saint Louis M). S of M. The Washington manual of oncology. 2015. 495 p.
15. Evans CP, Higano CS, Keane T, Andriole G, Saad F, Iversen P, et al. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol. 2016 Mar 19;
16. Landau RL, Ehrlich EN, Huggins C. Estradiol benzoate and progesterone in advanced human-breast cancer. JAMA. 1962 Nov 10;182(6):632–6.

17. Fleming GF, Filiaci VL, Marzullo B, Zaino RJ, Davidson SA, Pearl M, et al. Temsirolimus with or without megestrol acetate and tamoxifen for endometrial cancer: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol. 2014 Mar;132(3):585–92.
18. Miron L. Terapie Oncologica. Optiuni bazate pe dovezi. Iasi: Editura Institutului European; 2008.
19. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2014 Jul 10;371(2):107–18.
20. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016 Jan;26(1):1–133.
21. Klibanski A, Melmed S, Clemmons DR, Colao A, Cunningham RS, Molitch ME, et al. The endocrine tumor summit 2008: appraising therapeutic approaches for acromegaly and carcinoid syndrome. Pituitary. 2010 Sep;13(3):266–86.
22. Perry MC (Michael C, Doll DC, Freter CE. Chemotherapy source book. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 833 p.

CAPITOLUL

XIII

IMUNOLOGIA SI IMUNOTERAPIA CANCERELOR

Lucian Miron, Ionuţ-Gabriel Funinghina, Dumitru Sofroni

I. Principii generale de imunologie tumorală

Organismul uman dispune de numeroase mecanisme de apărare capabile să limiteze apariția și creșterea celulelor tumorale. Unele din aceste mecanisme au apărut odată cu pluricelularitatea și sunt proprii mecanismelor de control a divizunii celulare. Dintre acestea se pot menţiona procesul de apoptoză implicat în eliminarea celulelor senescente sau a celulelor supuse unui stres fiziologic, precum și mecanismele de repararea a ADN-ului. Pe lângă mecanismele specifice celulelor sau țesuturilor, mamiferele dispun de o linie de apărare suplimentară reprezentată de sistemul imun.

Sistemul imun (SI) este o reţea anatomică şi funcţională complexă de celule şi ţesuturi care operează sincron pentru a preveni / neutraliza agresiunile biologice (non-self) asupra organismului (self) (1).

Una din întrebările importante ale cercetării oncologice studiate intensiv în ultima jumătate de secol a avut în vedere capacitatea SI de a recunoaște celulele tumorale ca fiind străine organismului pentru a le putea astfel distruge. Odată cu introducerea terapiei cu interferoni în urmă cu 25 de ani, progresele în utilizarea sistemului imun ca modalitate de tratament antitumoral au fost din ce în ce mai rapide. Mai multe citokine au fost aprobate de FDA (*Food and Drug Administration).* Recenta introducere în practica curentă a blocadei punctelor de control (checkpoints) imunologice prin anticorpi monoclonali a fost un moment de cotitură în terapia antitumorală.

Sistemul imun poate fi foarte larg caracterizat ca având două braţe majore: *sistemul imun moştenit* (înnăscut) şi *sistemul imun dobândit* (adaptativ) (1).

Sistemul imun înnăscut

Sistemul imun înăscut (moştenit) reprezintă „prima linie" de apărare a organismului împotriva patogenilor care răspund precoce şi nespecific la infecţii şi include: macrofagele, celulele dendritic şi natural killer şi NK care funcţionează în parte prezentând antigenele sistemului imun adaptativ. Sistemul imun moştenit acţionează foarte rapid împotriva patogenilor („trage întâi şi apoi întreabă"), nu este „educat" şi nu este selectiv. Celulele sistemului imun dobândit (macrofage, celule dendritice, şi celulele natural killer (NK) exprimă receptori cu care recunosc molecule conservate (motive nemetilate ale ADN-ului microbilor dar nu şi ale ţesuturilor umane).

Receptorii sistemului imun înnăscut

Cea mai importantă funcție a SI este a de a detecta și proteja organismul de infecțiile cauzate de microorganismele patogene păstrând toleranța pentru antigenele proprii. Unul din cel mai important mecansim prin care SI distinge agenții infecțioși

(non-self) de celule proprii (self) este reprezentat de dezvoltarea recunoașterii *patternuri* moleculare asociate patogenilor (PMAPs) (2). Aceste clase de receptori include receptori *Toll-like* (TLR), receptorii *nucleotide binding domain and leucine-rich repeat* (NLR), receptorii *retinoic acid-inducible gene-like* (RLR) și receptorii *c-type lectins* (3). Printre cei mai bine studiați receptori PMAP sunt cei din familia Toll-like. La nivelul mamiferelor sunt identificați cel puțin 11 TLR, dintre care 9 sunt prezenți atât la oameni cât și la murine (de la TLR1 la TLR9) (4).

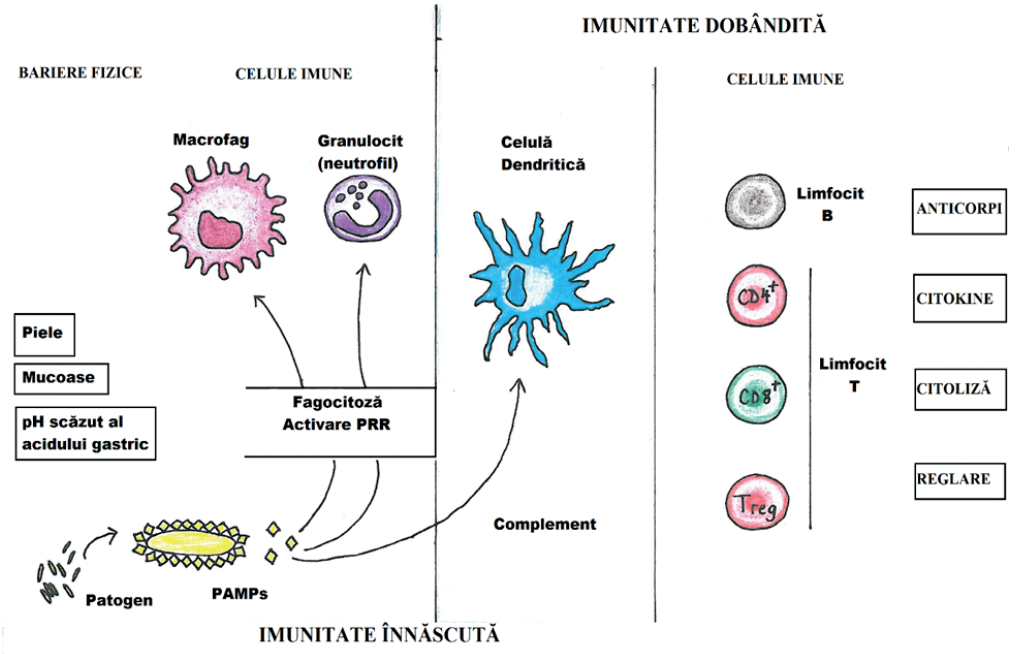


Fig. 1. *Componentele sistemului imun*

Analizele filogenetice a secevenței de aminoacizi și a structurii TLR și identificarea liganzilor specifici fiecărui TLR au sugerat că aceștia au evoluat de-a lungul a trei linii principale:

1. Recunoașterea acizilor nucleici: TLR7 și TLR8 recunosc ARN viral monocatenar; TLR9 recunoaște ADN dublu-catenar bacterian și viral; TLR3 recunoaște ARN viral dublu-catenar.
2. Recunoașterea lipidelor și lipoproteinelor: TLR4 recunoaște lipozaharidul (LPS) bacterian; TLR1, TLR2 și TLR6 recunosc lipoproteinele bacteriene.
3. Recunoașterea proteinelor: TLR5 recunoaște *flagellina* bacteriană (5).

Celulele prezentatoare de antigen (antigen presenting cells, APC)

Pentru ca SI să poată reacţiona cu celulele străine organismului (non-self), antigenele (Ag) trebuie prezentate într-o manieră în care să poată fi „observate” de către acesta, ceea ce presupune procesarea şi prezentarea Ag către celulele imune sub forma unor fragmente mai mici, ca părţi ale unui complex împreună cu moleculele

sistemului MHC de clasă I (exprimate pe toate celulele) şi MHC de clasă II (exprimate numai pe macrofage, celulele dendritice, limfocitele B (LyB), uneori şi alte tipuri celulare). Celulele „profesioniste" prezentatoare de Ag (antigen-presenting cells, APC) sunt macrofagele, limfocitele B şi celulele dendritice interdigitate (1).

Celulele dendritice

Celulele dendritice (DC, celulele Langerhans) pot fi văzute a o „punte de legătură" între SI înnăscut pe de o parte și cel dobândit pe de altă parte. DC sunt celule prezentatoare de antigen (APC) specializate, care dispun de o capacitate extraordinară de a stimula limfocitele T naïve și de a iniția un raspuns imun primar (6). Această funcție recunoscută a DC oferă o posibilă utilizare a lor în imunoterapia a cancerului. Studiile recente sugerează că DC au un rol cheie în inducerea toleranței imune periferice, în reglarea tipului răspuns imun (RI) a limfocitelor T și în funcționarea ca celelule efectoare a RI înnăscut antimicrobian (7).

DC sunt iniţial imature, însă după captarea Ag migrează în ganglionii limfatici şi/ sau în alte ţesuturi limfoide, unde suferă un proces de maturare (în sensul supraexpresiei moleculelor MHC de clasa I şi II, împreună cu moleculele co-stimulatorii) şi dobândesc astfel capacitatea de a prezenta Ag celulelor T CD4+ (helper), pe care le activează (4, 8).

DC pot fi grupate în două subseturi majore: DC mieloide convenţionale (mDC) și DC plasmocitoide (pDC). Ambele subseturi prezintă pe suprafața lor diferite tipuri de TLR și reglează legătura SI înnăscut – SI dobândit prin căi diferite. mDC exprimă TLR2, 3, 4, 5, 6 și 8, iar pDC exprimă doar TLR7 și TLR9. Activarea receptorilor TLR specifici fiecărui subset de DC de către liganzii microbieni inițiază sinteza diferitelor tipuri de citokine. Astfel, mDC vor secreta IL12 (capabilă să comute răspunsul imun către unul de tip T Helper 1) și alte citokine: IL-1, IL-6, IL-10 și TNF-α ce vor permite supraexrimarea MHC de clasa I/II și citokinelor co-stimulatorii CD80, CD83, și CD86. pDC, cunoscute sub numele de celule producătoare de interferoni tip I, răspund la agresiunea virală prin producere de interferoni tip I (IFN-α, IFN-β și IFN-ω). Deasemenea, activarea TLR 7 și 9 duce la stimularea sintezei de IL-6 și TNF-α (implicate în procesul de maturare a pDC în DC mature). pDC produc un efect imunosupresiv prin capacitatea de a induce expresia unor enzime cu rol imunosupresiv (ex. indolamin-2,3-deoxigenază, IDO) şi activează sinteza de IL-10 de către LyT, prin expresia ligandului co-stimulant (ICOS-L) (6, 9). Odata ajunse în stadiul matur, DC devin capabile să selecteze tipul de celule T helper pe care îl vor activa în funcție constelația de citokine prezentă în micromediul local (10).

Pentru a rezuma, putem afirma că DC pot fi asemănate cu o sabie cu două tăișuri, care poate induce un RI antitumoral sau poate să inducă toleranța imună pentru clonele tumorale contribuind la creșterea tumorală și metastazare.

Imaginea tot mai cuprinzătoare asupra biologie DC de la nivelul micromediului tumoral a permis testarea unor noi tipuri de terapii imunologice. Astfel, au fost create noi tipuri de vaccinuri antitumorale compuse atât din *antigene asociate tumorilor* cât și microorganisme inactivate/ componente microbiene purificate. Aceste ultime

componete sunt capabile să crească imunogenicitatea vaccinului și să inducă o memorie imunologică a antigenelor asociate tumorilor de lungă durată (11).

Macrofagele

Macrofagele (MF), provenite din precursuri ai liniei mieloide sau din monocitele circulante, sunt atrase la nivelul micromediului tumoral de chemokinele chemotactice (CCL2 (MCP1-1), CCL5 (RANTES) și CXCL12 (SDF1)) produse de celule neoplazice (11). MF sunt atrase în micromediul local pentru capacitatea lor de a secreta VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) necesar inițierii neoangiogenezei. Pe de altă parte, MF sunt şi mediatori potenţial importanţi ai imunităţii anti-tumorale. Ele exprimă receptori Fcγ şi pot fi direcţionate împotriva celulelor tumorale opsonizate cu anticorpi tip IgG, exercitând o citotoxicitate anti-tumorală (inhibiţia sintezei ARN şi declanşarea apoptozei) (12).

MF imature se diferențiază, în fuciție de constelația de citokine pe care o întâlnește în micromediul tumoral, în macrofage de tip M1/clasice (cu funcții imunostimulatorii și citotoxice) sau M2/alternative (cu activitate trofică tisulară și funcții imunosupresoare). Macrofagele M1 pot induce un răspuns antitumoral prin producerea de NO, IFN-γ și IL-12 și prin declanșarea unei activități citotoxice (13). În contextul tumoral, macrofagele sunt cooptate de celule tumorale pentru a se angaja pe linia de diferențiere M2 sau M2-like. Ele devin astfel *Tumour-associated macrophages* (TAMs) cu un puternic rol imunosupresiv. TAMs îndeplinesc mai multe funcții pentru a promova progresia tumorală: limitează răspunsul imun TH1, produc factori de creștere și de supraviețuire pentru celule tumorale și vasele de neo-angiogeneză, contribuie la degradarea și remodelarea matricei extracelulare care facilitează invazia și metastazarea. Numărul crecut de TAMs de la nivelul micromediului tumoral se asociază cu un prognostic nefavorabil și cu un răspuns limitat la tratament, pe când un micromediu bogat în macrofage M1 reprezintă un factor de prognostic favorabil (14, 15).

Celulele ucigaşe native (natural killer, NK)

Celule NK reprezintă prototipul familiei de celule limfoide înnăscute (ILC) a căror funcție principală este de a proteja organismul împotriva agresiunilor virale, respectiv tumorale (16). Celule NK sunt atrase în micromediul tumoral de chemokinele CXCL12 și CXCL3L1 unde își exercită rolul de imunosupraveghere. Chiar dacă mecanismul lor de distrugere este asemănător cu cel al limfocitelor T citotoxice, celule NK nu sunt restricționate de legare cu proteinele din familia MHC. Astfel, putem considera liza NK ca fiind non-MHC-restrictivă. De fapt, cuplarea proteinelor MHC de clasa I cu receptorii KIR (*killer inhibitory receptors*) exprimați pe suprafața NK are un efect inhibitor asupra funcție litice. Așadar, pierderea exprimării MHC de clasa I (necesară activării un RI celular specific limfocitelor T) de către celule tumorale este un factor activator al lizei celulare-NK dependente (5).

În plus, celule NK pot fi direcționate cu ajutorul receptorilor FcRIIIγ (CD16) pentru a recunoaște și distruge celule tumorale opsonizate de anticorpi IgG. Chiar dacă activitatea litică a celulelor NK nu depinde de un factor activator, capacitatea tumoricidă a celulelor NK este augmentată de citokine, incluzând interferon-γ (IFN-γ),

IL-15 și IL-12, iar efectele antitumorale a acestor citokine pot fi parțial atribuite stimulării activității celulelor NK. IL-2 este o altă citokină cu un puternic efect stimulator pentru activitatea celulelor NK. Astfel, în micromediile tumorale bogate în IL-2 apar celule NK-activate de IL-2, numite și *lymphokine-activated killer* (LAK). Aceste celule posedă o activitate anti-tumorală mult mai potentă decât celulel NK neactivate. Spre deosebire de RI mediat de componentele SI dobândit, RI mediat de celule NK nu posedă o memorie imunologică (16, 17).

Rolul citokinelor sintetizate de celule sistemului imun înnăscut în cancer și imunitatea antitumorală

Interferonii

Interferonii (IFN) reprezintă o categorie pleiotropică de citokine cu o implicații demult recunoscute în apariția și tramentul cancerului. Există trei clase majore de IFNs, diferențiate de secvența genică codantă, de tipul receptor complementar și într-o mai mică măsură de calea de semnalizare intracelulară activată, respectiv tipul de celulă secretoare (18).

IFNs de tip I sunt secretați de diferite tipuri de celule ca răspuns la agresiunile virale sau bacteriene. IFNs de tip I (IFN-α/IFN-β) intensifică activarea celulelor SI înnăscut (DC, macrofage, celule NK și *innate lymphoid cells* (ILCs)), dar inhibă activarea celulelor imunosupresive (*myeloid-derived suppressor cells* (MDSCs) și limfocitele T reglatorii (Treg)) cunoscute pentru atenuarea RI antitumoral. În plus, stimulează procesarea și prezentrea antigenelor către limfocitele antigen-specifice, fapt care contribuie la procesul de imunosupraveghere. Deasemenea, IFN de tip I au și un impact intrinsec asupra celulelor tumorale prin inhibarea proliferării și modularea proceselor de apoptoză, diferențiere, migrare și expresie a antigenelor de suprafață. Așadar, efectul antitumoral IFNs de tip I depinde de relația celulă tumorală-SI creată la nivelul micromediului tumoral (19, 20).

IFN de tip II (IFN-γ) este o citokină implicată în activarea celulelor SI adaptativ. IFN-γ este secretat de diferite limfocite ale SI înnăscut (celule NK, NKT și γδ-T) și are un rol pivotal în inducerea unui RI de tip Th1 și în eliberarea NO și ROS de macrofage capibile astfel, să intensifice activitatea citotoxică anti-tumorală. Prin capacitatea sa de a crește imunogenicitatea celulelor tumorale IFN-γ are un rol important în protecția împotriva tumorilor transplantate și a tumorilor induse chimic. Murinele IFNGR -/- sau cele cu deficiențe ale moleculei Stat-1(*Signal Transducer and Activator of Transcription*) implicată în calea de semnalizarea activată de IFN-γ dezvoltă cu o frecvență crescută neoplazii față de murinele wild-type. Așadar, putem afirma că reglarea imunogenicității celulelor tumorale de IFN-γ are un impact major asupra imunității înnăscute și asupra imunosupravegherii tumorale (18, 21).

Alte citokine

Interleukinele sunt proteine cu un rol important în reglarea funcțiilor SI înnăscut la nivelul micromediului tumoral. Multiple citokine (IL-2 IL-12, IL-18, IL-15 și IL-21) sunt implicate în procesul de eliminare a celulelor transformate prin stimularea activităților celulelor NK. Mai mult, IL-21 induce funcția de efector a celulelor NK prin

creșterea sensibilității acestora la IFN-γ, iar IL-15 reglează supraviețuirea, activarea și proliferarea celulelor NK. Citokinele produse de celulele SI înnăscut prin rolul lor de potențiali adjuvanți ai RI antitumoral pot fi folosite ca posibile terapii antitumorale. De exemplu, administrarea sistemică a unor doze crescute de IL-2 recombinantă (Aldesleukin) sau transferul adaptativ de celule NK – IL2 activate pot declanșa un răspuns anti-tumoral potent și de lungă durată la pacienții cu carcinom renal sau la cei cu melanom malign. A fost testată și eficacitatea administrării IL-12 ca monoterapie sau în combinație cu alte imunoterapii, totuși aceasta nu a fost capabilă să inducă un răspuns clinic durabil (16, 22).

Pe de altă parte există și citokine care scad imunogenicitatea celulelor tumorale antagonizând efectul antitumoral al limfocitelor SI înnăscut. Una dintre aceste citokine este IL-10, care scade expresia citokinelor imunogenice (IFN-γ, IL-2, TNF-α și GM-CSF) și suprimă prezentarea antigenelor către APCs (23). O altă citokină implicată în reglarea RI, în imunotoleranța tumorală și carcinogeneză este TGF-β. Această citokină poate inhiba funcțiile antitumorale ale celulelor NK prin suprimarea producției de IFN-γ (24, 25).

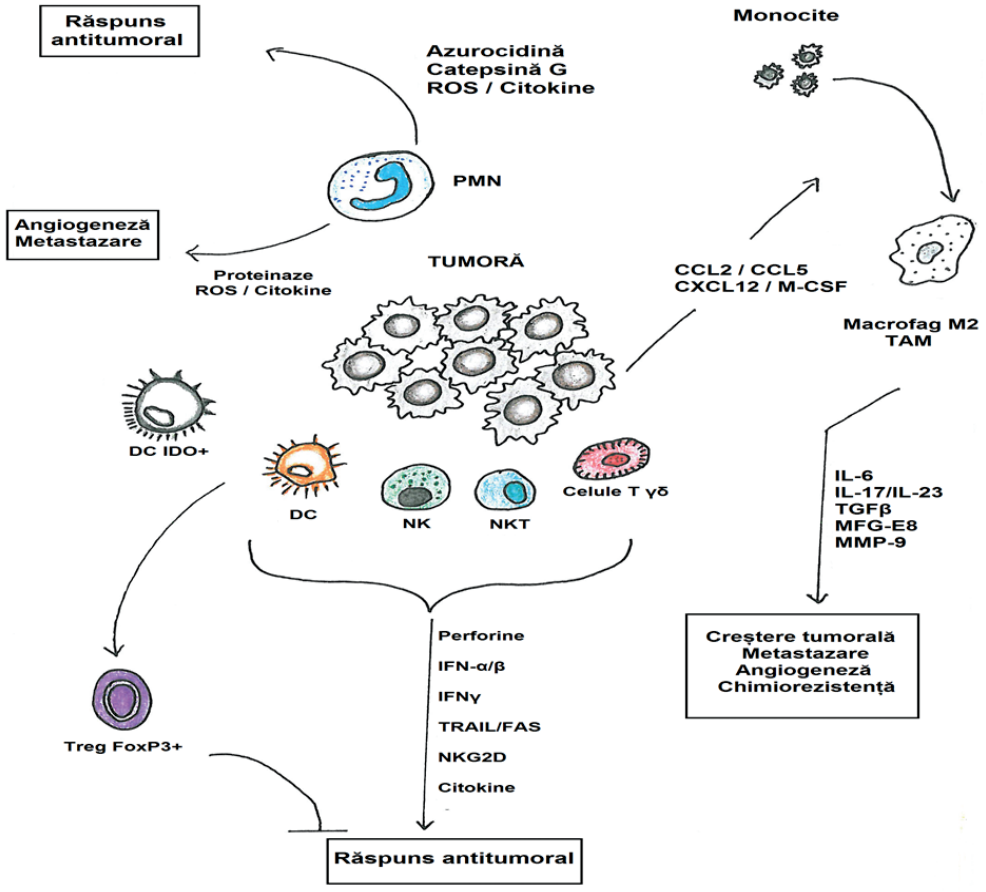


Fig. 2. *Rolul sistemului imun înnăscut în cadrul răspunsului antitumoral*

Sistemul imun dobândit

Sistemul imun adaptativ (dobândit) constă din mecanisme umorale şi efectorii care permit generarea unui repertoriu foarte divers de celule T şi B, mult mai specific şi mai larg comparativ cu sistemul imun moştenit. Sistemul imun adaptativ este mediat de limfocite şi răspunde cu specificitate înaltă la patogeni. Sistemul imun dobândit este un sistem „educat" în sensul că poate învăţa, este specific şi are o acţiune selectivă şi nu generală! Funcţiile majore ale sistemului imun adaptativ sunt: diversitatea, specificitatea şi memoria. „*Memoria*" este capacitatea sistemului imun de a răspunde rapid la un patogen care a fost recunoscut anterior, asigurând o reacţia rapidă, specifică. O caracteristică importantă a acestui sistem este capacitatea de a recunoşte "self-ul" de „non self" şi a proteja ţesuturile proprii de acest atac, capacitate care se numeşte „self-toleranţă" (26).

Sistemul imun adaptativ (moștenit) este dependent de recunoașterea antigenelor, dar odată stimulat este capabil să dezvolte o memorie imunologică de lungă durată necesară imunosupravegherii celulelor anormale (celulele infectate și celulele tumorale). De aceea, pentru inducerea unui răspuns imun adaptativ este absolut obligatorie activarea componentelor sistemului imun înnăscut. Atunci când analizăm calitatea RI adaptativ antitumoral trebuie să luăm în considerare cum și cât de bine a fost stimulat RI înnăscut. Un răspuns imun adaptativ anti-tumoral neeficient poat fi parțial atribuit unui activării ineficace a SI înnăscut (26).

Celulele-cheie ale sistemului imun dobândit sunt celulele T *helper (*care exprimă un marker cunoscut ca CD4), limfocitele T citotoxice (CTL) care sunt identificate prin markerul CD8 şi celulele B care produc anticorpi. Limfocitele T și B recunosc antigenele într-o maniera diferită. Limfocitele B recunosc proteinele native (neprocesate) cu ajutorul receptorilor BCR (*B-cell receptor*), care reprezintă versiunea atașată a anticorpilor secretați. Limfocitele T recunosc doar peptidele procesate și prezentate de moleculele MHC de pe suprafața diferitelor celule. Limfocitele CD4+, care vor ajunge în stadiul matur limfocite T helper, recunosc complexele antigen/ MHC de clasa II. Limfocitele CD8+, care vor deveni celule T citotoxice, recunosc complexele antigen/MHC de clasa I (27).

Pentru ca sistemul imun să poată reacţiona împotriva celulelor străine organismului (*non-self*), antigenele (Ag) trebuie prezentate într-o manieră în care să poată fi „văzută". Aceasta presupune ca Ag străin să fie procesat şi prezentat celulelor imune sub forma unor fragmente mai mici de informaţie, ca părţi ale unui complex împreună cu moleculele sistemului MHC de clasă I (prezente pe suprafața membranară a tuturor celulelor nucleate) şi MHC de clasă II (exprimate numai de APC-uri: macrofage, celulele dendritice, celulele B). MHC reprezintă un cluster de gene codante ale proteinelor implicate în procesul de prezentare a antigenului; la oameni, locii MHC poartă numele de HLA (human leukocyte antigen) şi codează moleculele HLA. Deşi, fiecare individ are un set fix de gene MHC al căror haplotip a fost moştenit de la ambii părinți şi exprimate în mod similar la nivelul tuturor celulelor,

receptorii antigen-specifici ai celulelor T şi B sunt singulari şi specifici fiecărei clone de limfocite T şi B. Această particularitate rezultă în urma rearanjamentului genic somatic a multiplelor segemente de gene, astfel încât fiecare clonă celulară T sau B este capabilă să recunoască un unic antigen (27).

Răspunsul imun adaptativ include o componentă umorală, care generează anticorpi, și o componentă celulară, care este responsabilă de activitatea citotoxică. Activarea lifocitelor T CD4+ la nivelul organelor limfoide secundare reprezintă un punct critic pentru dezvoltarea ambelor componente a SI adaptativ. Când o celulă T CD4+ recunoaște complexul MHC/peptid aflat pe suprafața celulelor dendritice activate, aceasta va iniția un anumit program de activare. Așadar, în funcție de tipul de semnal transmis de ceulala dendritică , lifocitul T CD4+ se va diferenția într-un anumit tip de limfocit T *helper* (LyTh), fiecare capabil să inducă fie apariția unui RI celular, fie a unui RI umoral (13).

Celule efector ale sistemului imun adaptativ

Limfocitele B

Limfocitele B își au originea în măduvă; când sunt stimulate de antigen (fie direct, fie indirect), LyB sunt activate specific – prin interacţiunile cu Ly Th2 – şi se diferenţiază în plasmocite formatoare de Ig (Ac), ce pot recunoaşte Ag native.

Anticorpii sunt compuşi dintr-o **regiune variabilă**, care se leagă la antigen, şi una **constantă** (Fc), care determină izotipul imunoglobulinei ce se fixează de diferite tipuri de receptori (RFc) (*ex*. RFc „activatoare" pentru IgG – RFcγ IIB).

Teoretic, orice substanţă administrată ca Ag determină un răspuns sub forma producţiei de Ac. Toate LyB exprimă iniţial IgG şi IgM pe suprafaţa lor, acestea acţionând ca Ag legate de receptor. După stimularea antigenică, primul anticorp produs este IgM. Pe modele tumorale murine s-a demonstrat că Ac reprezintă efectorii majori implicaţi în rejetul tumorilor (apoptoză), însă interacţiunile Ag-Ac pot avea şi efect contrar (proliferarea celulară) (28).

Limfocitele T

Limfocitele T îndeplinesc atât funcţii efectoare ale răspunsului imun mediat celular cât şi funcţii reglatoare. Celule T naive sunt generate în mod continuu la nivelul timusului, unde fiecare celulă este supusă procesului de rearanjare genică capabil să genereze un unic receptor al celulelor T (TCR) și unde fiecare celulă este analizată pentru a evita apariția fenomenului de autoreactivitate și pentru a deține o înaltă afinitatea (”restricție”) pentru MHC propriu (*self*) (29).

CATEGORIILE MAJORE DE LYT IMPLICATE ÎN RĂSPUNSUL IMUN ANTITUMORAL

Celulele T citotoxice CD8+(CTL) – exprimă pe suprafaţa celulară molecule CD8 (LyTc $CD8^+$) produc citokine efectorii interferoni (IFN) gama şi transformă celulele infectate sau transformate malign prin secreţia de perforine, granzyme sau FAS-L/ FAS-mediatoare ale morţii celulare.

Peptidele produse prin degradarea *via* proteasom a proteinelor citosolice, apoi transportate la nivelul reticulului endoplasmatic prin intermediul unui transportor (TAP), se leagă la moleculele MHC de clasă I. Recunoaşterea acestor complexe la suprafaţa celulei tumorale de către CTLTc poate conduce la liza celulei tumorale prin mecanisme diverse: eliberarea de enzime şi citokine (perforine şi granenzime); exocitoza granulelor cu inducerea unui semnal de moarte celulară; interacţiunea dintre molecula FasL (exprimată de LyTc) şi molecula Fas de pe celula tumorală (antrenează apoptoza pe calea caspazelor). Majoritatea celulelor T poate fi subdivizate în trei faze: activare (numită şi priming), expansiune şi contracţie [29].

Celulele T *helper* – exprimă pe suprafaţa celulară molecule CD4 (LyTh $CD4^+$)

Principala capacitate a Ly Th este aceea de a secreta citokine implicate în reglarea tuturor celulelor imune. Ly Th sunt necesare pentru generarea CTL, reglarea producerii de anticorpi de către Ly B și activarea fagocitelor. Majoritatea Ly Th exprimă CD4 capabil să recunoască molecula MHC de clasa II. În funcție de natura antigenului și de statusul de activare a DC pot fi promovate mai mult tipuri de RI: un RI celular (numit și răspuns de tip TH1) mediat de CTL și macrofage și un RI umoral (numit și răspuns de tip TH2) mediat de anticorpi. Citokinele secretate predominant în cadrul RI de tip TH1 sunt IFN-γ și IL-12. Citokinele secretate predominant în cadrul RI de tip TH2 sunt IL-4 și IL-5. Ly T CD4+ au un rol cheie în inducerea unui răspunsul imun antitumoral mediat de Ly T CD8+ prin transformarea acestora din celule naive în CTL tumoral- specific [29].

Celulele T reglatorii (LyTreg) naturale şi induse (nTreg şi iTreg)

Reprezintă o populaţie de LyT heterogenă, „educată" la nivelul timusului, şi înalt specializată pentru funcţia supresivă. Prompovează activitatea imunosupresivă în condiţii inflamatorii şi previn autoimunitatea prin secreţia de citokine (ex. IL-10) şi a factorului transformant al fibroblastelor (TGF) beta sau prin expresia receptorilor inhibitori precum ai ligantului pentru moartea programată-1 (PD-L1). Aceste celule fac legătura între mecanismul central şi cel periferic ale toleranţei pentru *self*, în sensul selecţiei negative intratimice a celulelor T autoreactive, pe de o parte, şi al controlului acestora în periferie pe de altă parte. Celulele LyTreg servesc ca reglatori negativi ai imunităţii mediate celular, jucând un rol important în reglarea autoimunităţii [30].

Odată ce un limfocit T recunoaște un antigen în contextul propice, acesta va începe procesele de diviziune, diferențiere și de achiziție a funcțiilor efectoare (producerea de citokine și secreția de molecule citolitice. Pentru activarea celulelor T naive sunt necesare două tipuri de semnale: i) cascada generată de recunoașterea complexului MHC/peptid de TCR și modulatorul de transmitere a semnalului CD3 și ii) cascada generată de receptorul costimulator CD28. Acesta este un homodimer exprimat de majoritatea celulelor T naive CD4+ sau CD8+ care are ca ligand proteinele din familia B7 (B7-1 (CD80) și B7-2 (CD 86)). Acești liganzi co-stimulatori sunt exprimați doar de APC-urile activate. Celulele dendritice exprimă cele mai mari niveluri de molecule MHC și liganzi din familia B7 și sunt cei mai potenți activatori ai celulelor T naive. Celule imune exprimă și receptori co-stimulatori negativi, care inhibă activarea limfocitelor T. Molecula costimulatoare negativă CTLA-4 se leagă de același ligand B7 ca și CD28, dar într-un mod mult mai strâns. CTLA-4 este supraexprimat de celulele T numai după ce au inițiat programul lor de activare și sunt responsabile de controlul răspunsului celulelor T după ce au eliminat agenții patogeni. O altă moleculă co-stimulatoare negativă este PD1 (*Programmed Death* 1) care are drept ligand moleculele PD-L 1 (Programmed Death Ligand 1), respectiv PD-L 2. CTLA-4 și PD1 sunt implicate și în inhibarea celulelor T autoreactive și de aceea au fost denumite puncte de control imunologic (*immunological chepoints*) (29, 30).

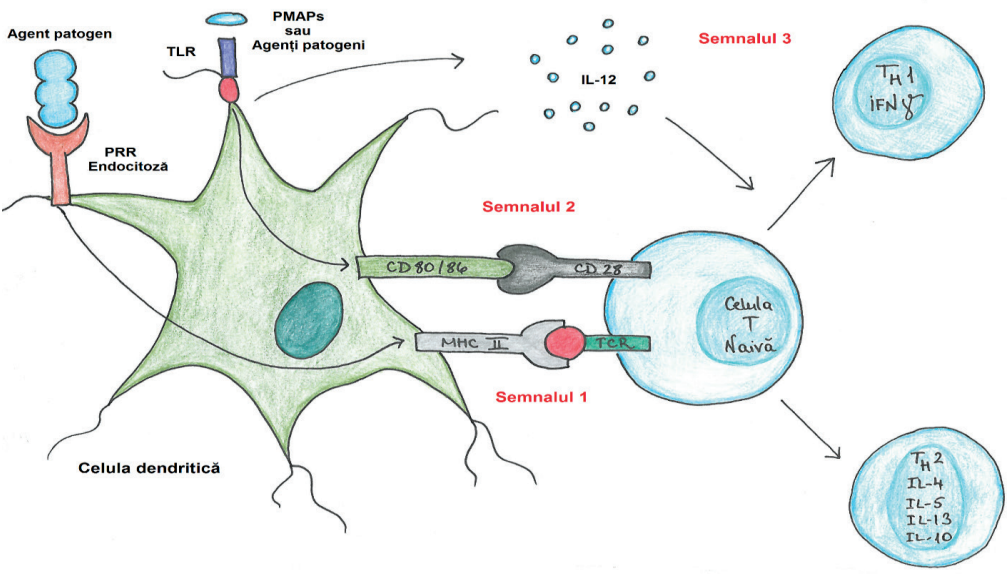


Fig. 3. *Semnalele necesare activării Limfocitelor T*

Rolul celulelor T reglatorii

În ultimii 10 ani, s-a demonstrat rolul central al celulele T *reglatoare* (LyTreg) în menţinerea statusului de toleranţă, ca şi în inhibarea RI îndreptat împotriva agenților patogeni; recent, acestea au fost identificate ca ținte potențiale în terapia cancerului. Răspunsurile la vaccinurile anti-tumorale sunt eficace când LyTreg sunt depletizate (31, 32).

Mai multe studii clinice au stabilit că numărul de LyTreg este crescut în sângele periferic şi în micromediul tumoral la pacienţii cu cancer, servind ca reglatori negativi ai imunităţii mediate celular (pot inhiba răspunsul LyTc; mecanismul exact nu este însă cunoscut. Supresia se realizează prin modularea APC, prin contact celular direct cu LyT efectoare sau eliberarea de citokine inhibitorii (IL-10, TGFß) (31, 32).

Absenţa co-stimulării

Unele dovezi experimentale confirmă că SI nu este alertat de simpla prezenţă a Ag, ci necesită activarea unui al doilea sistem de stimulare (numit *co-stimulare*) prin intermediul moleculelor exprimate de către APC. Legătura TCR cu Ag nu este suficientă pentru activarea LyT. Al doilea semnal este furnizat de molecule co-stimulatorii exprimate pe APC pentru moleculele CD28 de pe suprafaţa LyT, după anumite evenimente (infecţii bacteriene/virale, leziuni tisulare, inflamaţii) (27, 30).

Când tumorile exprimă mai ales Ag de tip „*self*" şi nu sunt asociate cu injurii tisulare sau inflamaţie semnificativă, RI nu sunt evocate. Mai mult, prezentarea TAA (tumour associated antigens) de către LyT nu este observată în absenţa unei co-stimulări, ceea ce le face anergice la Ag specific (30).

Cele mai frecvente molecule co-stimulatorii sunt cele din familia B7 (de exemplu: CD80, CD86), ligandul CD40L, molecule de adeziune intercelulară (ICAM) şi de adeziune celulară vasculară (VCAM) şi Ag asociaţi funcţiei limfocitare (LFA). Direcţia de dezvoltare a RI: **activare** (B7-CD28), **anergie** (B7-CTLA4, Ag4 asociat LyT – stare nespecifică de inactivare) sau **imunotoleranţă** (inactivare Ag-specifică) depinde de natura legării CD 28 cu diferite molecule co-stimulatorii (29).

Anergia poate fi reversibilă în anumite circumstanţe dacă Ag imunizant este administrat împreună cu un adjuvant imunologic adecvat, cum ar fi factorii de stimulare a coloniilor granulocitar-macrofagice (GM-CSF), extracte de perete bacterian sau DC maturate încărcate cu Ag (30).

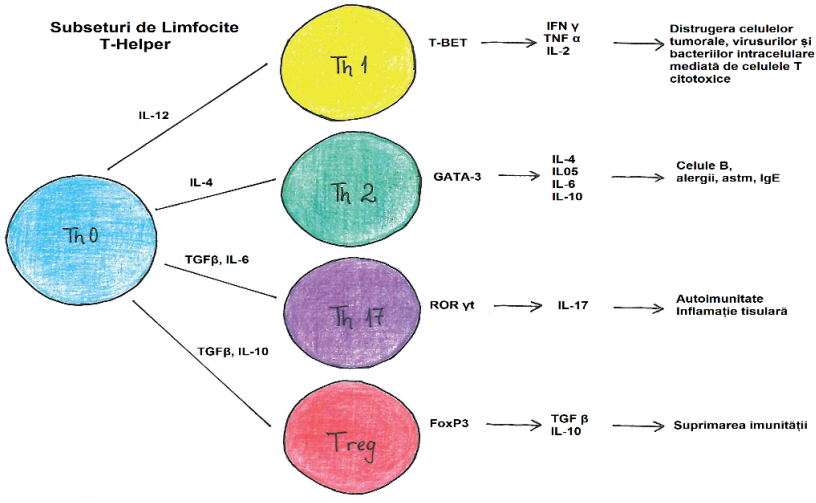


Fig. 4. *Subseturi de Limfocite T-Helper*

Celulele tumorale pot scăpa de acţiunea distructivă a sistemului imun prin mai multe mecanisme, incluzând expresia pe suprafaţa lor a unor molecule imunosupresive, secreţia unor factori solubili supresori şi recrutarea altor populaţii de celule imune cu rol imunosupresor (30).

Imunoeditarea cancerului: Imunosupravegherea, Echilibrul imun și Evadarea imună

Conceptul conform căruia sistemul imun poate recunoaşte, distruge şi elimină celulele canceroase într-un mod similar agenţilor infecțioși este numit **imunosupraveghere.**

Teoria supravegherii imune a tumorilor enunţată iniţial de Ehrlich (1909) (33), şi reluată de F. Burnet (1957) şi L. Thomas (1959) (34), recunoaşte rolul major al SI în controlul apariţiei şi proliferării tumorilor. Aceştia au presupus că dezvoltarea alterărilor genetice în formele precoce de cancer sunt evenimente foarte frecvente, dar aceste tumori mici sunt distruse de un sistem imun foarte eficient. Această teorie poate explica creşterea frecvenţei tumorilor în paralel cu diminuarea eficacităţii apărării imune odată cu vârsta. Descoperirea de tumori la necropsia unor pacienţii aparent asimptomatici sugerează controlul spontan al acestora de către SI. Totuşi, teoria supravegherii imune a fost dificil de demonstrat experimental, devenind una dintre cele mai controversate în imunologia tumorală. În timp ce modelul funcţionează pentru tumorile induse viral, puţine dovezi sprijină eficacitatea controlului imun al altor cancere; modele murine experimentale evidenţiază atât rolul rezistenţei naturale, cât şi al celei adaptative, în controlul dezvoltării şi progresiei tumorale, pe baza unei relaţii complexe între imunitatea dobândită şi cea înnăscută (35, 36).

Recunoașterea naturii duale a rolului jucat de sistemul imun în cadrul procesului neoplazic a dus la apariția conceptului de **imunoeditare**. Astfel, conceptul de imunoeditare a cancerului a devenit piatra de temelie a celor mai multe studii întreprinse în domeniul imunologiei tumorale (36, 37). Teoria imunoeditării cancerului afirmă că tumorile sunt „sculptate” de către SI, rezultând o creștere selectivă a liniilor celulare capabile să contracareze răspunsul imun antitumoral. Avantajul proliferativ conferit astfel tumorii este o consecință a unui număr de evenimente genetice și epigenetice intrinseci procesului de carcinogeneză. Indiciul că sistemul imun își exercită funcțiile antitumorale folosind procesul de imunoeditare a provenit din experimentele efectuate de grupul condus de Robert Schreiber folosind șoarecii 129/SvEv (38).

Imunoeditarea cancerului poate fi împărțită în trei faze: **eliminare**, **echilibru** și **evadare**, cunoscute sub numele de „**cei 3 E ai imunoeditării cancerului**” (39). Folosind un model simplificat putem să afirmăm că tumora în timpul proliferării sale trece prin toate aceste faze unidirecțional, chiar dacă este posibilă și o tranziție bidirecțională Factorii externi, ca stresul și reducerea capacității antitumorale a SI odată cu vârsta ar putea influența procesul (37).

Faza de eliminare

Faza de eliminare corespunde conceptului original de imunosupraveghere, în care celulele sistemului imun recunosc celulele transformate tumoral și le elimină cu succes înainte de a deveni aparente clinic, menținând astfel homeostazia tisulară locală. Multiple studii pe modele de animal au demonstrat rolul critic atât al celulelor sistemului imun înnăscut, cât și al sistemul imun dobândit în timpul îndeplinirii acestei faze (38, 39, 40). Este important de reținut faptul că în procesul de eliminare a cancerului de către SI sunt implicate atât anumite subseturi de celule și molecule cu rol efector, cât și anumite caracteristici intriseci tumorii: etiologia sa (spontană vs carcinogen-indusă), localizarea anatomică, rata de diviziune etc. Cu toate că datele experimentale au evidențiat prezența fazei de eliminare la murine, a fost dificil de demonstrat existența ei în cadrul scenariului clinic. Totuși, datele obținute din diferite registre de cancer care au arătat o creștere a incidenței cancerului, mai ales de etiologie virală, la pacienții cu transplat imunosupresați sugerează existența acestei faze și la subiecții umani (41). În prezent, a fost observată o tendință similară și în cadrul sindromului imunodeficienței dobândite (42). De asemenea, a fost raportată și prezența regresiei spontane în cazul unor pacienți cu melanom malign, retinoblastom, osteosarcom și altele (43).

Faza de echilibru

Această fază reprezintă un stadiu intermediar în răspunsul imun antitumoral. În timpul acesteia, celulele tumorale și cele ale sistemului imun coexistă într-un mod antagonic fără ca una din ele să fie dominantă. Sistemul imun nu poate elimina celulele neoplazice în timpul acestei faze, totuși nu le permite acestora să se dezvolte și să metastazeze. În schimb, cancerul este „sculptat" de către SI, ducând astfel la apariția de clone rezistente la atacul imunologic. Mecanismele moleculare prin care este indusă starea de latență a celulelor tumorale (**Faza de echilibru**) mediată imun nu au putut fi complet descifrate, deoarece această fază a fost greu de reprodus folosind modele animale, iar prezența la oameni este descrisă ca fiind anecdotică (37).

Studii multiple pe murine au încercat să dovedească existeța fazei de echilibru în cadrul imunității antitumorale. Experimentele pe șoareci cu tumori MCA (methylcholanthrene)-induse efectuate de Koebel și colab. au demonstrat existența unor leziuni inerte la șoarecii sănătoși, dar care au început să crească atunci când șoarecii au fost imunosupresați (44). Acest studiu s-a demonstrat a fi un reper important pentru demonstrarea existenței fazei de echilibrul în cadrul procesului neoplazic. Deasemenea, a fost observată la pacienții cu cancer remis menținerea unei perioade de latența, probabil legată de controlul menținut de către SI. Relația apărută între efectorii sistemului imun și tratamentele chimio-radioterapeutice în inducerea stării de remisie este una de tip sinergică. Totuși, celule tumorale intră în faza de expansiune imediat după ce apare o deficiență a SI, acest aspect fiind un alt argument pentru prezența latenței indusă imun. Existența bolii mininm reziduale observată în cazul malignităților hematologice sau în cazul malignităților apărute la pacienții transplantați imunodeprimați este considerată un exemplu a fazei de echilibru în cazul oamenilor. Chiar dacă SI previne progresia gamapatiilor monoclonale de semnificație nedeterminată (MGUS) către mielomul multipul, acesta nu poate elimina celulele MGUS (*Monoclonal Gammopathies of Undetermined Significance*) (45, 46).

Balanța între promovarea eliminării indusă de IL-12 și promovarea persistenței indusă de IL-23 (ambele având în componență subunitatea IL-12p40) este cea care menține tumorile în faza de echilibru (47). Cu toate că s-a demonstrat și rolul minor ale IL-10 în promovarea creșterii tumorale, există și alte căi (de exemplu IL-4, IL-17A, TNF, IFN de tip I) dispensabile pentru această fază. Dacă în cazul fazei de eliminare celulele sistemului imun înnăscut aveau un rol preponderent, în cazul fazei de echilibru se pare că rolul important îl au celulele SI adaptativ. Astfel, un studiu care a comparat micromediul celular al tumorilor aflate în faza de echilibru cu cel al tumorilor aflate în faza de evadare a arătat că o densitate crescută în celule T CD8+, celule NK și celule Tγδ și o densitate scăzută în celule NKT, celule Treg Foxp3+ (*Forkhead box protein* 3) și MDSC (*Myeloid-derived Suppressor Cell*) sunt asociate cu menținerea tumorilor oculte într-un status de echilibrul mediat-imun (48). Același studiu susține că echilibrul între celulele cu rol imunosupresor și ceulele imune capabile să inducă o reacție antitumorală la nivelul micromediului are un rol pregnant în menținerea celulelor tumorale în stadiul de latență. Rămân de elucidat mecanismele care înclină balanța în favoarea eliminării imune sau evadării de sub controlul imun după încheierea fazei de echilibru. Cel mai probabil pierderea antigenelor tumorale specifice sau a capacității de prezentare a antigenelor în timpul evoluție clonelor celularare tumorale aflate sub controlul imun specific fazei de echilibru contribuie cel mai mult în înclinarea balanței spre faza de evadare (48).

Faza de evadare

Multiplele implicații clinice ale fazei de evadare au făcut din aceasta cea mai studiată fază a procesului de imunoeditare tumorală. Evadarea celulelor tumorale de sub controlul imun poate avea loc prin intermediul mai multor mecanisme incluzând: scăderea recunoaşterii imune (atribuite absenței antigenelor tumorale potente sau pierderea exprimării moleculelor MHC de clasă I sau a moleculelor co-stimulatorii), rezistență sau supraviețuire crescută (atribuite expresiei crescute a moleculei STAT-3 sau a moleculei anti-apoptotice Bcl2) sau dezvoltarea unui micromediu tumoral imunosupresiv (atribuit citokinelor VEGF, TGF-beta; moleculelor imunomodulatorii IDO, PD-1/PD-L1, Tim- 3/galectin-9, LAG-3). Aceste mecanisme au fost sintetizate în figura 4. În ultimii ani, am asistat la creşterea numărului de fragmente moleculare capabile să contribuie la imunosupresia indusă tumoral, precum CD73 (49), receptorii pentru adenozină (50) sau familia de molecule imunomodulatorii B7 incluzând VISTA (51, 52) and BTLA (53, 54). Clasic, mecansimele prin care tumora scapă controlului imun au fost împărțite în mecanisme legate de celula tumorală și mecanisme legate de micromediu tumoral.

Mecanismele legate de celula tumorală

Toleranţa imună faţă de Ag tumorale este indusă predominant la nivelul LyT prin urmatoarele mecanisme:

1. ***Producţia de citokine imunosupresoare***

Activarea sau inhibiţia LyT depinde de prezenţa/absenţa anumitor citokine în micromediul lor imediat. Tumorile voluminoase asociază anomalii sistemice ale

funcţiei imunologice, prin producerea a numeroase citokine imunosupresive (TGFß, IL-10, VEGF), cu efecte precum:

- inhibiţia creşterii şi diferenţierii LyT
- inducţia anergiei LyT
- blocarea producţiei de activatori ai citokinelor
- inhibarea prezentării Ag
- transformarea RI derivat din citokine ale LyTh1 (IL-2, IFNγ) în cel obişnuit, mediat de LyTh2 (IL-6, IL-10), care la rândul său inhibă răspunsul Th1 (55).

Citokinele îşi exercită efectul antitumoral prin:

- restaurarea hematopoiezei normale
- creşterea apărării imune
- stimularea acţiunii antineoplazice a celulelor preexpuse la Ag tumorale (functionally primed)
- expansiunea clonală a celulelor maligne prin inducţia diferenţierii.

2. Inhibarea expresiei moleculelor MHC

Celulele tumorale inhibă expresia moleculelor MHC de clasă I pe suprafaţa lor, prin modificarea secvenţei proteinelor (afectând folding-ul sau stabilitatea), sau prin defectele mecanismelor de procesare a Ag (inhibarea proteinelor tumoral-asociate – TAP1 şi 2). Absenţa expresiei moleculelor MHC de clasă I împiedică recunoaşterea celulelor tumorale de către LyT. Totuşi, tumorile MHC-deficiente pot fi mai susceptibile la liza de către celulele NK. Pierderea parţială/completă a moleculelor MHC, asociate sau nu APC, reprezintă unul din mecanismele de evadare tumorală faţă de LyT CD8+. S-a insistat asupra heterogenicităţii expresiei moleculelor MHC de clasă I şi a Ag tumorale la nivelul metastazelor sincrone la acelaşi pacient, chiar în cadrul aceleiaşi tumori (55, 56).

3. Pierderea sau reducerea expresiei antigenelor tumorale (TAA)

În studii pe modele animale de tumori, după vaccinarea cu un singur TAA, în circumstanţe diferite, au fost înregistrate recidive datorită variantelor tumorale care nu mai exprimă Ag-ţintă (sau exprimă variante modificate ale acestora). Acest mecanism de evadare este datorat instabilităţii genice a tumorilor, de unde şi necesitatea identificării de vaccinuri antitumorale care să ţintească Ag esenţiale pentru supravieţuirea tumorii (55, 56).

4. Inhibarea apoptozei

Celulele tumorale dezvoltă frecvent rezistenţă la apoptoză indusă de celulele SI. Unul dintre cele mai simple mecanisme este supraexpresia produsului genelor antiapoptotice, precum Bcl-2 şi v-Rel. Mai mult, celulele tumorale care exprimă ligandul Fas pot induce apoptoza limfocitelor tumoral-specifice. Astfel, interacţiunea moleculei Fas-ligand (FasL) de pe suprafaţa LyTc CD8+ cu molecula Fas de pe suprafaţa celulelor tumorale le distruge pe acestea din urmă via activarea căii caspazelor. S-a demonstrat pe diferite modele tumorale că supraexpresia c-Flip, o proteină inhibitorie

a căii caspazelor, protejează celulele tumorale de apoptoza Fas-indusă mediată de LyTc CD8+. Tumorile care supraexprimă c-Flip in vivo prezintă un avantaj selectiv de creştere, confirmând rolul acestei molecule în inhibarea activităţii citotoxice a LyTc CD8+. Ca regulă generală, când LyTc CD8+ recunosc un complex antigenic pe celula tumorală induc fenomenul de ADCC (*Antibody dependent Cell-mediated Cytotoxicity*) a acesteia. În anumite cazuri, pe suprafaţa membranei celulei tumorale sunt însă exprimate molecule proapoptotice (FasL, B7H1) ce vor elabora un semnal letal contra LyTc CD8+. B7H1 este exprimat preferenţial în ţesuturile maligne, iar expresia FasL este crescută în anumite tumori umane, dar aceste date rămân controversate (55, 56).

Mecanisme legate de micromediului tumoral

Fenomenul de toleranţă sistemică la Ag tumorale debutează la nivelul micromediului tumoral, unde mai multe molecule inhibitorii (*ex*. specii reactive de oxigen, prostaglandine, NO) joacă un rol inhibitor asupra răspunsurilor LyT, promovează apoptoza, cresc vascularizaţia şi împiedică activitatea LyTc:

- *radicalii liberi de oxigen* (RLO) şi/sau *oxidul nitric* pot inhiba funcţia LyT prin activarea arginazei, asociind inhibiţia lanţului δ al TCR (componentă a complexului de semnalizare) şi consecutiv non-responsivitatea generalizată a LyT la pacienţii cu cancer (55).
- *indolamin-2,3-dioxigenaza* (IDO) – produsă de către DC plasmocitoide (în tumoră sau la nivelul ganglionilor limfatici) – inhibă răspunsul LyT prin catabolizarea triptofanului.
- *TGFß* – proteină cu efecte fiziologice pleiotropice, produsă de o varietate de celule (inclusiv cele tumorale) – blochează ciclul celular în faza G1, fiind un inhibitor puternic al proliferării celulare *per se*.
- *calea de semnal STAT3* (activată constitutiv în numeroase tumori) implică tirozinfosforilarea, cu activarea transcripţiei a numeroase gene; fiind activată de mai mulţi receptori tirozinkinazici (EGFR, HER2/*neu*, *src*, c-*met*) şi liganzi (IL-10, VEGF, IL-6 şi, posibil, IL-23), inhibă producţia citokinelor proinflamatorii (cu efecte imunosupresive) şi induce în plus eliberarea de factori inhibitori pentru mai multe tipuri celulare din micromediul tumoral (DC, NK, granulocite), inducând un „micromediu dormant” (55, 56).

Antigenele tumorale

Un aspect fundamental al imunităţii antitumorale a fost identificarea antigenelor asociate tumorilor (TAA). Fenotipul celulei maligne este conferit de totalitatea antigenelor tumorale. Oncogeneza este rezultatul alterărilor genetice (mutaţii) variate. Aceste alterări genetice codează proteine care sunt diferite calitativ și/sau cantitativ de proteinele normal exprimate de linia celulară de origine. TAA produse în cadrul mai multor tipuri de cancere umane sunt fie eliberate în circulația sanguine, fie vor rămâne ancorate pe suprafața membranară a celulelor tumorale. Unul din roluri esențiale a SI este de-a detecta aceste TAA pentru a le putea elimina. TAA pot fi întâlnite în orice compartiment subcelular și pot fi împărțite în funcție de originea și structural or moleculară în mai multe categorii.

Multe din aceste antigene au devenit ținte ale vaccinoterapiei. Antigenele oncofetale, cele de tip cancer testicular (un grup de antigene oncofetale) și antigenele de diferențiere/lineaj sunt exprimate și de țesuturile adulte normale, și de aceea nu sunt atigene specifice tumorilor, în contrast cu antigenele supraexprimate, dar fără mutații (de ex. HER2) sau cu antigenele oncogenice/ale genele supresor (care au suferit mutații) ce pot fi considerate antigene specifice tumorilor. De amintit este faptul că numărul mare de mutații somatice, ca de altfel și generarea concomitentă de „neo-epitopi" (epitopi mutanți cu specificitate de pacient) în cadrul tumorii s-a demonstrat a conferi celulelor tumorale o antigenicitate sporită, aspect ce se corelează cu un răspuns crescut la tratamentul cu anticorpi monoclonali blocanți ai punctelor de control (checkpoints) imunologice (57, 58).

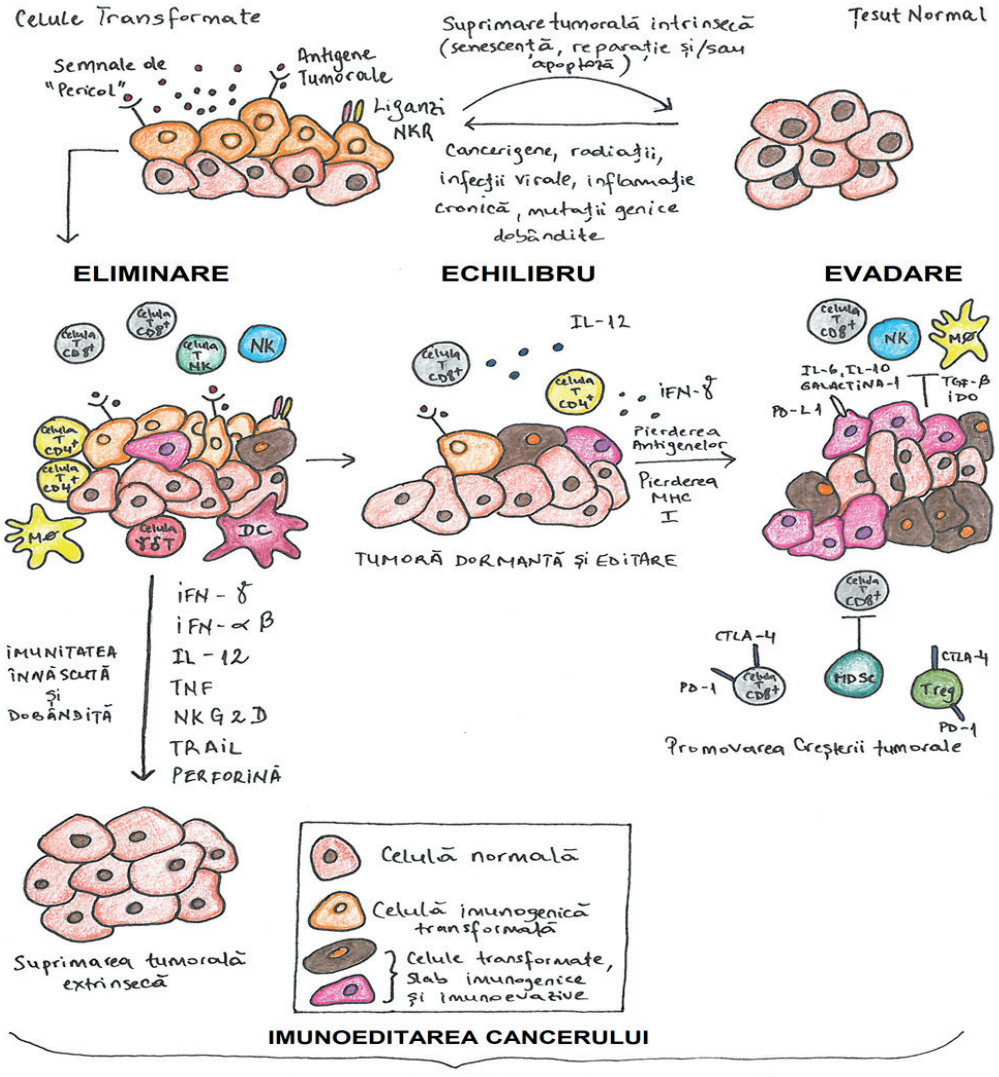


Fig. 5. *Etapele imunoeditării cancerului*

II. Imunoterapia cancerului

Imunoterapia presupune utilizarea unor agenţi biologici care acţionează asupra mecanismelor naturale de apărare ale organismului împotriva tumorii, şi/ sau substanţe implicate în diferenţierea, proliferarea şi activitatea celulelor imune.

Folosirea imunoterapiei antitumorale în clinică are o istorie îndelungată. William Coley a fost primul care a testat la sfârșitul secolului al-XIX-lea eficiența amestecurilor derivate din bacterii (cunoscute ca toxinele Coley) în inducerea regresiei tumorale la pacienți cu cancere avansate, cu o evidență contestabilă a activității clinice (59). În anii 1980, au fost aprobate terapiile cu IFN-alfa și interleukină 2 (IL-2) ca tratament al melanomului malign și cancerului renal cu celule clare (60), iar în anii 1990 a fost aprobat ca tratament al canecerului vezical superficial instilațiile intravezicale cu bacillus Calmette-Guérin (BCG) (61). În ultimii ani, atât progresele majore ale biotehnologiei, cât și aprofundarea înțelegerii bazelor moleculare și celulare a răspunsului imun antitumoral și a mecanismelor implicate în evadarea celulelor tumorale de sub controlul imun au dus la o dezvoltare clinică accelerate a unor noi imunoterapii antitumorale cu specificitate mult mai rafinată și mecanisme de acțiune distincte.

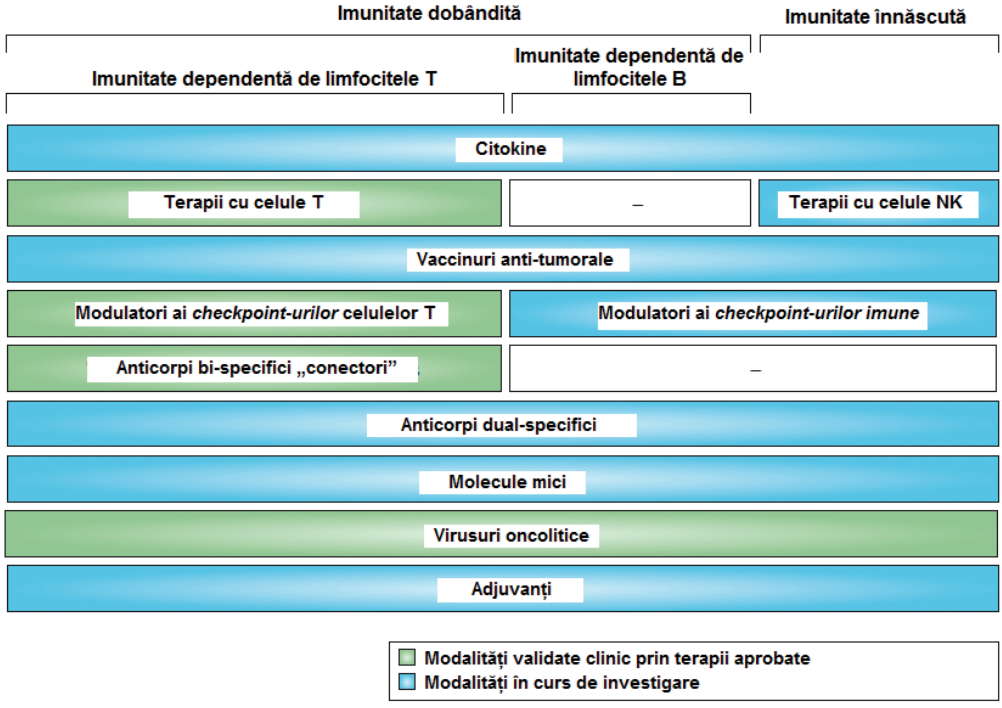


Fig. 6. *Terapiii oncologice bazate pe modularea sistemului imun*

Atât brațul adaptativ, cât și brațul înnăscut a sistemului imun oferă oportunități extinse pentru intervențiile terapeutice. Totuși, majoritatea studiilor se axează pe intervențiile ce implică răspunsul imun mediat de celulele T. Dar, în ultima perioada

au devenit atractive și terapiile care vizează mecanismele sistemului imun înnăscut, precum și terapiile cu celule B. Gama de modalități utilizate în imunoterapia cancerului include citokine, terapii celulare, vaccinuri antitumorale, modulatori ai punctelor de control immune (checkpoints), anticorpi bi-specifici „conectori" (cunoscuți și ca *bi-specific T cell engagers*), anticorpi dual-specifici, molecule mici, virusuri oncolitice și adjuvanți imuni. Primele modalități aprobate care au folosit celule T pentru a induce un răspuns antitumoral au fost terapiile celulare (sipuleucel T), modulatori ai *checkpoint-urilor* imune (*ipilimumab, pembrolizumab* și *nivolumab*), anticorpi bi-specifici „conectori" (blinatumomab) și cea mai recentă modalitate reprezentată de virusurile oncolitice (talimogene laherparepvec) (62).

Răspunsul imun poate fi activat pentru a media destrucţia tumorii prin unul sau mai multe mecanisme. Acesta include creşterea efectorilor imuni şi modificarea celulelor tumorale pentru a creşte susceptibilitatea la efectorii imuni. Progresele recente în înţelegerea aspectelor esenţiale ale imunologiei celulare şi a interacţiunilor imune tumoră-gazdă au condus spre dezvoltarea unor terapii imune capabile să medieze eliminarea celulelor canceroase metastatice la om. Acestea includ atât modalităţi de abord nespecifice, cum ar fi cele care implică imunizarea directă a pacienţilor cu o varietate de imunogeni, dar şi modalităţi de transfer adoptiv al celulelor efectorii activate (62).

Imunoterapia pasivă (adoptivă)

Imunoterapia „pasivă" sau „adoptivă" implică prepararea de anticorpi şi celule înafara organismului (*ex vivo*) urmată de administrarea acestora la pacient. Aceasta țintește mai ales tumora, dar poate utiliza și sistemul imun (22).

Anticorpi monoclonali antitumorali

Anticorpii monoclonali care se leagă de antigenele celulare de suprafață pot determina distrugerea celulelor tumorale prin:

- citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC);
- citotoxicitatea dependentă de complement (CDC);
- alterarea semnalelor de transducţie (transmitere) în celulele tumorale;
- eliminarea antigenelor critice de pe suprafaţa celulară.

De asemenea, aceşti anticorpi pot fi utilizaţi ca vectori pentru radioizotopi, toxine sau citostatice, cu toxicitate sistemică minimă. În prezent sunt utilizate în practica clinică, trei clase principale de anticorpi monoclonali: neconjugaţi, conjugaţi şi radio-imunoconjugaţi (22).

Anticorpii monoclonali neconjugaţi

Anticorpii monoclonali (AcMo) neconjugaţi (împotriva receptorilor sau a liganzilor acestora) afectează direct căile de semnal prin inhibarea interacţiunilor ligand-receptor. Pot stimula indirect mecanismele de apărare ale gazdei, precum *citotoxicitatea celulară mediată de anticorpi* (ADCC) sau liza mediată de complement, având astfel activitate antitumorală. Obstacolele majore ale acţiunii AcMo rămân:

- antigenicitatea tumorală heterogenă indusă de heterogenitatea genetică intratumorală;

- fracţiunea redusă din AcMo injectaţi care se leagă de tumoră;
- incapacitatea AcMo de a penetra în masele tumorale solide voluminoase;
- legarea AcMo de antigene precirculante (legarea încrucişată a AcMo) (22).

Dintre anticorpii monoclonali antigen-specifici amintim:

Rituximab (MabThera®, Rituxan®) este un anticorp himeric uman/murin direcţionat împotriva CD20 o proteină transmembranară exprimată pe limfocitul B malign şi normal. CD20 este exprimat în 90% din cazuri pe celulele B din limfoamele non-Hodgkin şi în grad mai redus pe leucemiile limfide cronice (LLC). Efectele citotoxice ale rituximab implică CMC, ADCC şi inducţia apoptozei. Este indicat în tratamentul limfoamelor maligne non-Hodgkin cu celule B, de joasă malignitate sau foliculare, cu antigen CD20+ şi refractar la tratamentul convenţional, în asociere cu chimioterapia (22, 63, 64).

Obinutuzumab (Arzerra) este un anticorp monoclonal umanizat de tip II anti CD20 cu acţiune mai eficientă de tip ADCC, mai puţin potent în a induce CMC. Este inndicat în tratamentul leucemei limfoide cronice (LLC) în asocuiaţie cu clorambucil (22, 63, 64).

Oftatumumab este anticorp monoclonal IgG1 împotriva proteinei CD20. Oftatumumab ţinteşte un epitop diferit de rituximab şi de alţi anticorpi anti CD20 (22, 63, 64).

Alemtuzumab (MabCampath®) este un anticorp monoclonal IGg1, himeic direcţionat împotriva CD52 o glicoproteină transmembranară exprimată pe suprafaţa a 95% din LB şi LT, NK monocite, macrofage şi pe ţesuturile reproductive masculine. Efectul citotoxic se produce prin liză celulară mediată de complement şi inducţia apoptozei. Este indicat în tratamentul leucemiei limfatice cronice cu celule B în eşec la fludarabină, sau leucemia prolimfocitică cu celule T, limfoamelor T cutanate şi limfoamelor cu celule T (22, 63, 64).

Trastuzumab este până în prezent anticorpul cu cel mai mare efect în tratamentul tumorilor solide. Trastuzumab este un anticorp umanizat IG1 care ţinteşte domeniul extracelular al HER2 (cunocut şi sub numele de ErbB2), un membru al familei receptorilor tirozinkinazici (TK).

Mecanismul exact de acţiune al trastuzumab nu este exact cunoscut, dar se pare că blocarea acestui receptor pe suprafaţa celulei tumorale previne transmiterea semnalelor de creştere HER2-dependente şi inhibarea potenţialului metastatic. Mecanismele imune efectoare numite ADCC şi CMC sunt considerate a juca un rol central.

Trastuzumab este aprobat pentru tratamentul cancerelor mamare Her2 pozitiive, cancerul gastric şi de joncţiune gastro-esofagiană [22, 63, 64].

Pertuzumab (Omnitarg®) este un anticorp anti-pan-Her-2 care inhibă direct dimerizarea receptorului Her-2/neu, independent de nivelul de expresie a acestuia; este studiat în prezent în tratamentul cancerelor mamare rezistente la trastuzumab şi lapatinib. Perturtumab ţinteşte dimerizarea domeniului extracelular (subunitatea II)

a HER2 şi blochează astfel dimerizarea ligant-dependentă cu alţi membri ai familiei HER, inclusiv receptorul EGF (EGFR), HER3 şi HER4.

Panitumumab (Vectibix®) este un anticorp monoclonal (IgG2) care se leagă de domeniul extracelular al receptorului factorului de creştere epidermal (EGFR) prevenind activarea sa. Aceasta determină blocarea cascadei de semnal biologic intracelular dependente de acest receptor; de asemenea, activează calea complementului determinând citotoxicitatea celulară mediată de anticorpi (ADCC). Este aprobat pentru tratamentul cancerului de colon metastatic EGFR pozitiv, cu oncogena K-ras non-mutantă (wild type), refractar la tratamentele cu fluoropirimidine, oxaliplatin, şi irinotecan la pacienţii [22, 63, 64].

Cetuximab (Erbitux®) este un anticorp monoclonal himeric (uman/murin) tip IgG1 dezvoltat prin tehnologia ADN-ului recombinant, ce are ca ţintă domeniul extracelular al EGFR. Gena K-ras codifică guanozintrifosfatul care funcţionează ca activator a protein-kinazei mitogen-activatoare (MAPK) de semnal în aval de EGFR; mutaţiile acesteia în multiple tipuri tumorale (ex. colon, bronho-pulmonar) sunt asociate cu un prognostic nefavorabil. Cetuximab este indicat, în asociere cu chimioterapia, pentru tratamentul pacienţilor cu cancer colorectal metastatic care prezintă gena K-ras de tip „sălbatic" (non-mutant, wild type) şi care exprimă EGFR, precum şi în tratamentul pacienţilor cu cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului (în asociere cu radioterapia pentru boala local avansată, sau în asociere cu chimioterapia pe bază de platină pentru boala recurentă şi/sau metastatică). Este activ şi în în linia I de tratament a cancerelor bronho-pulmonare non-microcelulare scuamocelulare avansate, în asociere cu chimioterapia (22, 63, 64).

Anticorpi monoclonali conjugați și radio-imunoconjugați

Agenţii conjugaţi rezultă prin legarea unui anticorp sau proteine de o toxină sau un radioizotop. Această clasă de agenţi conferă specificitate prin localizarea citotoxicităţii direct pe ţinta celulară de interes. Ingineria genetică a făcut posibilă obţinerea de „gene de fuziune" ce asociază porţiunea citotoxică a genelor bacteriene (*ex*. toxina difterică sau exotoxina speciilor de Pseudomonas) sau antibiotice antitumorale cu liganzi-ţintă (*ex*. citokinele IL-2, TGF-α), aceste proteine himerice localizându-se specific la nivelul celulelor care exprimă receptori de înaltă afinitate (22).

Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) este un anticorp anti-CD33 conjugat cu un antibiotic antitumoral (calicheamicin) direcţionat către linia mieloidă. După internalizarea complexului antigen-anticorp, calicheamicin este eliberat în celule unde determină rupturi ADN dublu-catenare şi moartea celulei. Este utilizat în leucemia mieloidă acută (LAM) recidivată [22, 63, 64].

Brentuximab vedotin anticorp conjugat cu un drog care constă dintr-un anticorp monoclonal himeric bentuximab care ţinteşte proteina membranară CD30 legată de o porţiune dintr-un agent antimitotic numit monometil auristatin E ((MMAE desemnat sub numele de „vedotin") care este responsabilă de activitatea antitumorală. Anticorpul monoclonal se ataşează de CD30 de pe suprafaţa celulelor maligne, eliberând MMAE, care esteresponsabilă de activitateantitumorală. Brentuximab vedoin este aprobat

în tratamentul limfoamelor maligne non-hodgkin cu celule mari şi boala Hodgkin. Tratamentul cu brentuximab vedotin este bine tolerat cu efecte secundare tratabile inclusiv neuropatia sensitivă (22, 63, 64).

TDM-1 (Ado-trastuzumab emtasin, Kadcyla) este o combinaţie între anticorpul monoclonal trastuzumab legat de un agent citotoxic, inhibitor de microtubului DM1 (emtansine). După legarea de subdomeniul IV al EGFR, ado-emtansine determină internalizare receptorului şi degradarea subsecventă lizozmală cu eliberarea celulară a DM1 şi efecte citolitice. Acesta combinatie a demonstrat activitate la pacienţii cu canceer mamare metastatice Her2 pozitiv care sunt în progresie după tratmentul iniţial cu trastuzumab şi taxani sau la pacientele cu recidivă tumorală la un interval de mai puţin de 6 luni de la completarea tratamentului adjuvant. Doza este de 3,6mg/Kg IV, la fiecare 3 săptămâni. Reacţii adverse: pneumonită, trombocitopenie, hiperbilirubinemie, neuropatie periferică, disfuncţii ventriculare stângi (22, 63, 64).

Inotuzumab ozogamicin este un anticorp monoclonal umanizat direcţionat contra CD22 , conjugat cu ozogamicin, un agent citotoxic din clasa calasa calicheamicin. Deoarece CD22 este exprimat în 90% din cazuri din limfoproliferările B, inotuzumab a fost studiat la pacienţii cu LAL cu rezultate promiţătoare. Reacţiile advese observate sunt: creşterea bilirubinei, febră, hipotensiune şi boala venoocluzivă (17% din cazuri) la pacienţii transplantaţi cu celule stem [22, 63, 64].

90Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) este un anticorp murin marcat cu ytriu radioactiv, utilizat la pacienţii cu limfom malign non-Hodgkin (LMNH) folicular CD20+, rezistent la terapia cu rituximab. Ibritumomab, legat prin legături covalente de tiuxetan (agent chelator), la rândul său strâns legat de radioizotopul 90Y, se ataşează de antigenul CD20 identificat pe LB normale, permiţând emiterea de radiaţii doar la nivelul celulelor înconjurătoare; determină citotoxicitate dependentă de anticorpi şi mediată prin complement, şi induce apoptoza (22, 63, 64).

131I-Tositumomab (Bexxar®) este un anticorp murin legat covalent de iod radioactiv (131I). Este de asemenea indicat în LMNH foliculare de grad jos de malignitate CD20+. Radiaţia emisă este citotoxică la distanţa de 1-2 mm, determinând şi moartea celulelor tumorale CD20-negative (prin apoptoză sau ADCC). Toxicitatea include: mielosupresie, evenimente hemoragice, infecţii, efecte gastro-intestinale, febră, astenie, cefalee, mialgii (22, 63, 64).

Anticorpi bi-specifici (*bi-specific T cell engagers* – BiTEs)

Un anticorp monoclonal bispecific este o proteină artificială compusă din fragmentele a doi anticorpi monoclonali diferiți și, în consecință, se poate lega de două tipuri diferite de antigeni. Anticorpii bi-specifici sunt capabili să conecteze limfocitele T și celulele tumorale, inducând activarea limfocitelor T peentru a exercita activitatea citotoxică antitumorală cu producerea de perforine și granzime într-o manieră antigen-independentă (fără a fi necesară activarea căilor clasice de costimulare) (65).

Blinatumomab (Blincyto) este un anticorp umanizat bispecific direcţionat contra receptorii CD19 de pe celulele B şi CD3 de pe celulele T, stimulând recunoaţerea

precursorilor celulelor B din leucemia acută limfoblastică (LAL) de către celulele T. Acest mecanism conduce la creşterea producţei de de citokine care determină liza celulelor B. Este aprobat la pacienţii cu LAL Ph negativi refractare sau LAL cu celule precursoare B şi boală reziduală minimă, determină rate de răspuns de 80% cu o durată a răspunsului de 6,7 luni (66).

- Eficacitatea și siguranța clinică a blinatumomab a fost evaluată într-un trial clinic care a înrolat 189 de adulți cu LAL recidivată sau refractară cu cromozom Philadelphia negativ. Obiectivul primar a fost remisia completă (RC) sau RC cu recuperare hematologică (analiza sângelui periferic) parțială (RCh) între două cicluri. După două cicluri de tratament, 33% din pacienți tratați cu blinatumomab au prezentat RC, iar 10% au prezentat RCh. Patruzeci la sută din pacienții care au avut RC/RCh au urmat ulterior un allo-transplant de celule stem (67).
- Cele mai frecvente toxicități de gradul 3 sau mai mari asociate au fost neutropenia febrilă, neutropenia și anemia. Trei pacienți au prezentat un sindrom de eliberarea a citokinelor de gradul 3, iar 24 de pacienți au prezentat evenimente neurologice de gradul 3 sau 4 (67). Un studiu de *follow-up* de fază 3, în care pacienții au fost randomizați pentru a primi blinatumomab vs terapia standar în raport de 2:1, s-a încheiat mai devreme după ce și-a atins obiectivul primar de eficacitate de-a crește OS (*overall survival*). Aceste date nu au fost încă raportate (68).

În prezent, sunt în studiu și alți aticorpi de tip *bi-specific T cell engagers* care țintesc diferite antigene din cancerele solide. Există 3 molecule care au intrat în studii de fază 1: MT110, MT111 și BAY2010112. MT110 este un anticorp de tip Bite anti-EpCAM x anti-CD3 activ în cancere solide incluzând, tumorile mamare, cele de colon, pancreatice și cele ovariane. MT111 este un anticorp monoclonal bi-specific care are ca țintă antigenul carcinoembrionar (ACE). BAY2010112 este destinat tratării cancerului de prostată. Acesta ține atigenul specific prostatic (PSA), exprimat pe suprafața membranară a epiteliului prostatic (65). Datele convingătoare asupra eficacității lor sunt în așteptare.

Terapia celulară adoptivă

Înțelegerea mecanismelor evadării celulelor tumorale de sub controlul imun a dus la imaginarea unor noi tipuri de tratamente antitumorale, printre acestea numărându-se și terapia celulară adoptivă (TCA). Au fost sintetizate o varietate de astfel de efectori imuni celulari care au fost testaţi în studii clinice. Printre acestea, celulele implicate în răspunsul imun precoce sunt celule LAK (*lymphokine activated killer*), care prezentând o activitate imună scăzută când sunt administrate împreună cu IL-2 high dose pentru a le menţine activitatea. Au fost elaborate metode de generare de celule antitumorale prin cultivarea limfocitelor din sângele periferic, ganglioni şi limfocitele infiltrative tumoral (TIL) cu citokine şi antigene tumorale ex vivo. La pacienţii cu melanom malign metastatic, administrarea de TIL a condus la rate de răspuns de 50% sau mai mult asociate cu un interval lung a timpului până la progresie a bolii (PFS) (69).

Celule T cu receptor antigen himeric (CAR)

În ultimii ani au fost făcute progrese în dezvoltarea terapiei cu celule T care exprimă un receptor antigen himeric (CAR) (69).

Utilizarea celulelor T CAR implică următorii paşi:

- pacienţii sunt supuşi la leukafereză şi celulele lor T sunt expansionate şi activate ex vivo şi tratate genetic prin transducerea unei gene care va duce la exprimarea CAR.
- celulele T sunt expansionate şi, ulterior după limfodepleţie, pacienţii primesc o perfuzie de celule T modificate
- celulele T modificate care exprimă CAR se leagă de CD 19 careeste pe suprafaţa celulelor B normale şi maligne. Celulele T modificate CAR vor ucide acele celule care exprimă CD19.

Cel mai important dezavantaj al celulelor T care exprimă CAR este aceea că poate crea o condiţie pontenţial fatală numită" sindromul de eliberare de cytokine şi neurotoxicitate (CRS). Celulele T redirecţionate CAR prezintă afinitate pentru antigenul CD19 de diferenţiere de pe supreafaţa celulelor B astfel, acestea demonstrează activitate în tratamentul hemopatiilor maligne de tip B. Terapia cu celule T CAR a determinat rezultate promiţătoare în leucemia limfoidă acută în recidivă după remisiunea obţinută după tratament. Celulele T redirecţionate CAR către antigene exprimate pe suprafaţa celulelor T (69).

Imunoterapia activă

Imunoterapia „activă" utilizează mijloace care să realizeze o stimulare (*in vivo*) a răspunsului imun intrinsec fie nespecific cu citokine sau specific prin anticorpi sau vaccinuri. Acest tip de terapie acționează direct asupra sistemului imun (22).

Stimularea celulelor efector

Administrarea citokinelor determină iniţierea producţiei unei cascade de citokine cu efecte atât stimulatorii (amplificare) cât şi efecte inhibitorii/antagonice. Citokinele acţionează pe celulele ţintă prin legarea de un receptor specific membranar care conţine subunităţi citokin- specifice şi de transducere a semnalului. Se pot împărţi în două grupe pe baza funcţei lor: citokine care sunt *chemokine* care sunt chemoatractanţi sau cu sursa celulară (ex. limfokinele care sunt citokine produse de limfocite). Citokinele pot determina distrugerea tumorii prin unul sau mai multe mecanisme generale sau pott acţiona indirect prin stimularea activităţii anti—tumorale celulare sau a mecanismeloe efectorii umorale (22).

Interleukina-2 (IL-2)

IL-2 este o citokină produsă de limfocitele T (LT) activate care, după ce se leagă de un receptor specific de pe suprafaţa limfocitelorT (factori de creştere ai celulelor T), menţine şi activează proliferarea acestora. IL-2 este un factor de creştere pentru celulele T care se leagă de receptorul celulei T (TCR) stimulând secreţia de IL-2 şi expresia receptoilor IL-2 (CD25) (13).

Aldesleukin (IL-2 recombinat) a fost aprobat în tratamentul pacienţilor cu carcinom renal metastatic şi melanomul malign pe baza administrării high dose (600000UI/Kg+ 720 000ui/Kg x3/zi). Răspunsurile obiective apar la o minoritate de pacienţi (15%) dar 5% dintre aceştia prezintă un răspuns complet, menţinut timp

de luni şi chiar ani fără alte tratamente. Toxicitatea după high dose este severă: şoc septic febril, hipotensiune, scăderea funcţiei renale, hiperbilirubidemie, rash şi astenie profundă. Administrarea subcutană a unor doze mai reduse sunt mai bine tolerate dar *fără un beneficiu clinic cert. Aldesleukin a fost administrat şi în asociaţie cu IFN-alfa. Ratele de răspuns nu au fost mai* mari faţă de cele obţinute cu fiecare agent separat. Asocierea Aldesleukin cu un vaccin anticanceros la pacienţii cu melanom metastatic a determinat rezultate promiţătoare. Alte studii care evaluează factorii predictori de răspuns la IL-2 şi noi indicaţii sunt în curs. Mai recent, studiile s-au concentrat asupra rolului IL-2 în menţinerea toleranţei imune (22, 64).

Interferonii

Interferonii (IFN) sunt glicoproteine descrise iniţial în 1957, de către Isaacs şi Lindenmann, ca produs al celulelor infectate viral, care protejează împotriva altor infecţii virale. Este posibil ca efectul antitumoral principal al IFN să fie unul antiproliferativ. Dintre cele peste 20 de tipuri de interferoni cunosuţi, numai interfeonul-alfa2 a fost studiat extensiv la pacienţii cu cancer. Două tipuri de interferoni recombinaţi au fost reţinuţi de practica medicală: interferon-alfa 2a şi interferon-alfa 2b. Iniţial, datorită efectelor pleiotropice, interferonii au fost evaluaţi în majoritatea tumorilor solide. În cea mai mare parte, utilizarea interferonilor în cancere a fost înlocuită de medicaţii mult mai active. S-a păstrat indicaţia interferonului ca tratament adjuvant al melanomului malign de risc crescut dar şi această indicaţie a devenit controversată (22)!

IFN-α este a fost indicat în tratamentul leucemiei mielocitare cronice, melanomului malign (atât în tratamentul adjuvant, cât şi în terapia bolii metastatice), limfoamelor non-Hodgkin cu grad scăzut de malignitate, mycosis fungoides, mielomului multiplu, leucemiei cu celule păroase, cancerului renal, sarcomului Kaposi asociat SIDA, condyloma acuminatum (injectare intralezională). Efectele secundare ale IFN-α pot fi severe, şi includ: febră, mialgii, edeme (sindromul pseudogripal), în relaţie cu doza administrată. Sunt patru tipuri de toxcitate: simptomele constituţionale, neuropsihiatrice, hepatice şi hematologice. Sindromul pseudogripal (flu-like) precuzm: febra, frisoane, astenie, mialgia.

IFN-β pare să aibă proprietăţi similare cu cele ale IFN-α deoarece acţionează pe acelaşi receptor. Este utilizat însă doar în tratamentul sclerozei multiple, şi există puţine date cu privire la activitatea sa anti-tumorală.

IFN-γ prezintă o activitate antitumorală mult mai slabă, dar o gamă mai largă de proprietăţi imunobiologice decât IFN-α (activează monocitele şi macrofagele, reglează expresia receptorului Fc şi creşte expresia MHC şi a antigenelor asociate tumorii). A fost utilizat în profilaxia infecţiilor din bolile cronice ale polimorfonuclearelor (22, 64).

Factorii de creştere hematopoietici

Numeroase citokine afectează direct sau indirect hematopoieza. Actual, sunt utilizate în clinică citokine ca factori de creştere hematopoietici utilizaţi pentru profilaxia neutropeniei febrile la pacienţii trataţi cu chimioterapice citotoxice sau ca mobilizatori ai progenitorilor hematopizei pentru transplant [22].

M-CSF

Factorii de creştere granulocitari macrofagici (M-CSF) stimulează neutrofilelor şi monocitelor-macrofagice şi promovează proliferarea dezvoltarea progenitrilor seriei eritroide, megakariocitice şi eozinofilice. Sunt produşi de celulele endoteliale şi fibroblaste, ca şi de celulele T şi monocite-macrofage. GM-CSF (*Granulocyte macrophage colony-stimulating factor*) determină o serie de efecte asupra neutrofilelor, monocitelor-macrofage inclusiv creşterea expresiei MHC clasa II pe macrofage şi mecanismele de citotoxicitate celulară mediaă prin anticorpi (ADCC). GM-CSF sunt şi principalii mediatori ai proliferării şi diferenţierii celulelor dendritice (DC). Stimulează captarea antigenelor pe DC, expresia MHC şi a moleculelor costimulatorii ca şi capacitatea DC de a stimula celulele T, stimulează angiogeneza prin creşterea producţiei de VEGF (22, 64).

Saragramostin (GM-CSF recombinant) se poate administra intravenos (IV) dar, preferabil, subcutan (SC). Uzual, sargramostin este iniţiat la 1-3 zile după terminarea chmioterapiei, în admnistrare zilnică până la recuperarea post-nadir, în medie 2 săptămâni. Deşi este bine tolerat, sunt consemnate efecte secundare precum: durere, inflamaţie la locul injecţiei, dureri osoase, mialgii, altralgii şi subfebrilitate. Rar au fost raportate: greţuri, vărsături, edeme, dispnee, pericardită, pleurită, embolie pulmonară, slenomegalie şi reacţii de hipersensibilizare. Administrarea saragramostin ca monoterapie la pacienţii cu cancer de prostată sau melanom, malign a demonstrat activitate antitumorală prin stimuarea DC. Administrarea adjuvantă de GM-CSF a demonstrat ameliorarea intervalului fără boală (DFS) la pacienţii cu melanom malign cutanat cu risc crescut, complet rezecat. Capacitatea saragramostijn de a activa ADCC este testată în studii clinice unde a fost administrat în asociaţie cu anticorpii monoclonali (22, 64).

G-CSF

Factorul de crestere stimulator al granulocitelor (G-CSF) este produs de către macrofage, limfocite, fibroblaşti şi celule endotelilate. Ca acţiune, stimulează producţia şi eliberarea granulocitelor în măduvă şi creşte capacitatea lor de mobilizare în periferie. G-CSF prezintă funcţii esenţiale precum arderea oxidativă, degradarea, fagocitoza şi chemotaxia granulocitelor. Stimulează şi mecanismele ADCC ale granulocitelor. Ca reglator al activităţii granulocitelor, G-CSF joacă un rol în răspunsul imun înnăscut dar şi exercită efecte imunoreglatorii şi pentru sistemul imun adptativ. G-CSF exercită efecte anti-inflamatorii, determinând diferenţierea Th2 şi interacţiunile celulă prezentatoare de antigen-limfocit T în sensul dezvoltării toleranţei immune (22).

Filgrastim (G-CSF recombinant) poate fi utilizat pentru a scădea riscul de neutropenie febrilă secundară tratamentul chimioterapic citotoxic. Prezintă un timp de înjumătăţire plasmatic de 3,5 ore şi, uzual se administrează SC zilnic pentru timp de mai mult de 2 săptămâni până în la obţinerea nivelului normal sau aproape normal al neutrofilelor. Deoarece, filgrastim stimulează celulele mieloide pentru a se divide şi deoarece celulele în diviziune sunt foarte sensibile la acţiunea chimioterapicelor citotoxice. Filgrastim nu trebuie administrat mai devreme de 24 de ore înaintea de administrarea chimioterapiei pentru a diminua riscul de leucopenie! Recent, a fost

aprobat şi un biosimilar la filgrastim numit filgrastim- sdz cu aceleaşi indicaţii ca cele ale filgrastim. Deşi un biosimilar este un echivalent generic farmaceutic care este o copie identică cu drogul de referinţă, spre deosebire de un generic care este o copie identică cu produsul chimic original, biosimilarele nu sunt identice cu produsul de referinţă (22, 64)!

Pegfilgrastim este forma pegilată de G-CSF recombinant, care prezină un timp de înjumătăţire plasmatic variabil de la 15 la 80 de ore permiţând administrarea unei singure doze per ciclu de chimioterapie şi nu zilnic. Pegfilgrastim nu trebuie administrat cu 14 zile înaintea şi la 24 de ore după chimioterapia citotoxică. Studiile de siguranţă au demonstrat date similare între filgrastim şi pegfilgratim. Dintre efectele secundare mai frecvennte sunt: dureri osoase uşoare până la moderate (la 20% din pacienţi, controlate cu analgezice), reacţii locale cutanate la locul injecţiei. Mai rar pot surveni: febra, diareea, edeme, dispnee, rash cutanat, spenomegalie (cu risc de ruptură!) şi reacţii de hipersensibilizare (22, 64).

Receptorii G-CSF la nivelul cărora cţionează filgrastim şi pegfilgrastim au fost identificaţi şi pe celulele tumorale şi, ca atare, posibilitatea ca pegfilgrastim să acţioneze ca un factor de creştere tumoral, inclusiv în hemopatiile mieloide şi boala mielodislazică (pentru care pegfilgrastim) nu este aprobat!) nu este exclusă! Efecte imunomodulatorii ale GCSF precum capacitatea de a promova mecanismele imune tip ADCC ca şi toleranţa celulei T în condiţii patologice asociate dezechilibrului Th1/Th2 este în curs de studio (22, 64).

În concluzie, factorii de creştere recombinanţi G-CSF şi GM-CSF sunt utilizaţi ca profilaxie a neutropeniei febrile şi în transplantul de celule stem hematopoietice. Capacitatea acestora de a modula răspunsul imun este în studiu.

Terapie celulară autologă

Sipuleucel T este un vaccin din celule imune autologe desemnate să stimuleze sistemul imun la pacienţii cu cancer de prostată avansat rezistent la terapia hormonală. Sipuleucel-T este preparat din celule mononocleare periferice (PBMC) izolate din leucafereza practicată în sătămânile 0, 2 şi 4. PBMC sunt cultivate ex vivo cu PA2024, o proteină de fusiune componentă a fosfatazei acide prostatice (PAP) şi GM-CSF timp de 2 zile şi apoi reinfuzată pacientului. Produsul final include o varietate de limfocite inclusiv celule B şi T. Mecanismul exact de acţiune al Sipuleucel-T nu este cunoscut (70).

Sipuleucel-T este unul dintre puţinele vaccinuri care au intrat în terapia oncologică curentă este indicat în cancerul de prostată, un vacin autolog care include un acid fosfatazic-specific, un agent viral, adenovirus competent care este transfectat în asociaţie factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (GM-CSF). Celulele monucleare sunt recoltate prin leukafereză, transfectat cu ajutorul viral şi menţinut în cultură până ce se obţine un număr adecvat, definit, de celule monuclare care sunt reinjectate pacientul cu cancer de prostată hormonorezistent. Sipuleucel-Teste aprobat pentru tratamentul cancerului de prostată metastatic hormonorefractar, asimptomatic sau minim simptomatic. Supravieţuirea generală mediană a crescut la pacienţii trataţi cu Sipuleucel-T la 26 luni faţă de 22 de luni la braţul de control fărăn însă a scădea valorile PSA. Ratele răspuns şi timpul până la progresie a bolii nu a fost influenţat.

Reacţiile adverse după tratamentul cu Sipuleucel-T sunt: frison, pirexie, cefalee, sindrom tip flu-like, mialgie, hipertensiune, hiperhidroză şi dureri articulare. Aceste efecte adverse sunt minime şi durează 1-2 zile (71).

Virusuri oncolitice

Talimogene laherparepvec (T-vec) este un vaccin *herpes simplex virus (HSV)* tip 1 viu atentuat modificat genetic pentru a produce GM-CSF. Astfel, injecția intralezională cu HSV tip 1 modificat genetic duce la replicarea virală intratumorală și producerea de GM-CSF. Replicarea intratumorală a virusului duce la liza celulelor tumorale și eliberarea de antigene tumorale. GM-CSF produs de către virus promovează procesarea și prezentarea antigenului de celule dendritice, promovând astfel un răspuns imun antitumoral. T-VEC a fost aprobat de FDA ca tratament local a formelor cutanate, subcutanate sau ganglionare a melanomului malign recurrent, nerezecabil. Pacienții sunt tratați prin injecții intralezionale repetate. Principalele efecte secundare a T-vec sunt astenia fizică, frisoanele și stările febrile. Eventuali biomarkeri predictivi sunt în studiu (72).

Modulatori ai punctelor de control imune

Imunoterapia a fost relansată ca armă terapeutică eficace contra cancerului în anul 2013, când au fost identificaţi receptorii de tip checkpoint care au determinat rezultate fără precedent. Studiul relaţiei dintre celula dendritică (APC) şi limfocitul T au dus la identificarea unor noi categorii de receptor care manipulaţi ar putea conduce la un răspuns terapeutic util. Doi receptori imuni de tip checkpoint au fost studiaţi mai activ în contextul imonoterapei clinice a cancerului: CTLA4 (CD152) şi PD1 (CD279) (73).

CTLA-4 este un receptor de tip inhibitor exprimat exclusiv pe celulele T care reglează amplitudinea activării precoce a celulei T. CTL-4 reglează negativ activarea celulelor T, în faza precoce a răspunsului imun legând competitiv fie CG28 cu CD80 sau CD86. Rezultatul este scăderea activării celulelor T native şi cu memorie în ţesuturile limfoide având ca rezultat scăderea funcţiei efectorii a celulelor T (73).

Ipilimumab (Yervoy®) este un anticorp uman globulinic (IgG1) citolitic direcţionat împotriva antigenului limfocitic 4 (CTLA-4). A fost aprobat în 2011 ca tratament al melanomului malign metastatic, datorită rezultatelor excepţionale obţinute în studiile clinice de fază III, rate de răspuns de -20% (inclusiv de prelungire a supravieţuirii generale), iar în prezent este cercetat ca terapie adjuvantă în această neoplazie, dar şi în neoplasmul bronho-pulmonar non-microcelular sau ovarian. Toxicitatea principală (dermatită, colită etc.) este mediată prin mecanism autoimun, şi poate fi letală în unele cazuri (74).

O altă ţintă terapeutică promiţătoare este reprezentată calea checkpoint PD-1/PD-L1. Receptorul de moarte programată (PD-1) este o proteină modulator de tip checkpoint exprimată pe suprafaţa celulelor T activate care serveşte ca un reglator negativ al celulelor T. PD-1 are doi liganzi PD-L1 şi PD-L2, ambii membri ai familiei de proteine transmembranare B7 prezintă expresie diferită. PD-L1 este exprimat pe numeroase celule incluzând celulele T, celulele B, monocite şi APC uri şi celule epiteliale şi este stimulat ca răspuns la citokinele proinflamatorii precum IFNϫ şi IL4. PD-L2 este exprimat numai pe APC şi pe celulele normale, necanceoase. Ligantul pentru PD-1

este PD-L1 sau PD-L2 care când sunt cuplate determină inactivarea celulelor T. Dacă CTLA-4 este implicat în fazele precoce ale activării celulelor T, PD-1 acţionează în fazele tardive ale răspunsului imun funcţionând pentru a preveni efectele distructive ale celulelor T în periferie. Intracţiunea PD-1 cu liganzii săi corespondenţi, PD-L1 (B7-H1) şi PD-L2 (B7-H2) conduce la inhibarea acţiunii celulelor T efectorii. Expresia PD-L1 este crescută în multe tipuri de celule canceroase şi este frecvent corelată cu un pronostic nefavorabil şi un răspuns predictiv la anticorpii monoclonali PD-1/PD-L1. Cu toate acestea, tumorile cu expresie redusă de PD-1 de pe suprafaţa celulelor pot, de asemenea răspunde la anticorpii anti PD-1 sugerând că valoarea predictivă a expresei PD-L1 nu poate fi uniform aplicabilă tuturor tipurilor de cancer (75).

În prezent, sunt aprobate medicaţii anti-receptor de moarte programată (PD-1): *nivolumab, pembrolizumab, lambrolizumab* pentru melanomul malign metastatic şi *nivolumab* pentru cancerele bronho-pulmonare non-microcelulare epidermoide. Alţi agenţi, anticorpi anti PD-L1 precum *duravalumab* (MEDIA14736) şi *atezolizumab* (MPLDL3280A) au demonstrat activitate antitumorală într-un număr de tumori maligne incluzând: carcinomul renal, carcinomul urotelial, limfomul Hodgkin, carcinomul heaptocelular, cancerele ORL şi cancerele colo-rectale cu instabilitate a microsateliţilor (MSI) (76). Atezolizumab a fost primul inhibitor al PD-1/PD-L1 aprobat pentru tratamentul pacienților cu carcinoame uroteliale avansate local sau metastatice, dar a fost aprobat și pentru tratamentul pacienților cu cancer bronho-pulmonar progresat după chimioterapia pe bază de săruri de platină (77, 78).

Nivolumab este un anticorp monoclonal uman IgG4, anti PD/1 care acţionează ca un imunomodulator care blochează selectiv interacţiunea dintre receptorul PD-1 cu cei doi liganzi ai săi de moarte programată, PD-1 şi PD-L2, întrerupând semnalul negativ care reglează activarea şi proliferarea celulelor T. Nivolumab a fost aprobat în tratamentul melanomuluimalign metastaic în asociere cu ipilimumab. Nivolumab determină rate de răspuns de 40% ca primă linie de tratament în melanoamele maligne cutanate metastazate care nu prezintă mutaţia B-RAF. Ratele de răspuns obiectiv şi timpul până la progresie a bolii a fost mai crescut la pacienţii cu melanom malign avansat netrataţi prealabil aufost mai crescute cu nivolulmab şi ipilimumab decât cu ipilimumab singur (61% versus 11%) (79). Nivolumab este aprobat şi în tratamentul carcinoamelor epidermoide bronho-pulmonare care au progresat după prima linie detratament pe bază de platină (80). Nivolumab se administrează I.V. în 60 de minute la fiecare 2 săptămâni până la progresua bolii sau până la apariţia unei toxicităi neacceptabile. Spetrul de toxicitate este comparabil cu pembrolizumab (a se vedea mai jos) (80).

Pembrolizumab este un anticorp onolclonal IG4 izotip kappa împotriva PD-1. Anticorpul leagă foarte seleviv PD-1 blocând axul PD-1-PD-L1/PD-L2. Pembrolizimab determină rate de răsspuns de 24% şi , rate de supravieţuire la un an de 68% şi 74% (în funcţie de doza) la pacienţii cu melanom malign metastaic care au progresat după ipilimumab sau după un alt inhibitor BRAF dacă pacienţii prezintă mutaţii BRAF. Expresia PD-1 la nivelul tumorii este un marker predictiv pentru răspusul la tratamentul cu Pembrolizumab, absenţa expresiei PD-1 nu exclude prezenţa unor răspunsuri (81). Pembrolizumab este aprobat în tratamentul cancrelor

bronho-pulmonare nonmicrocelulare (82). Rezultatele studiului clinic de faza III KEYNOTE-024 au arătat că Pembrolizumab poate fi folosit în prima linie de tratament la pacienţii cu cancer bronho-pulmonar nonmicrocelular cu o expresie înaltă de PD-L1 (83). Se administrează I.V. în timp de peste 30 minute pânbă la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii severe. Cele mai frecvente efecte adverse sunt: astenia, pruritul, rash, diaree şi artralgia. Circa 10% din pacienţi exprimă toxicitate degrad 3 sau 4. Efecte secundare precum: hiptiroidita, hepatita şi pneumonita sunt mai rare decât în cazul tratamentului cu ipilimumab (81, 82).

Atezolizumab este un anticorp monoclonal, inhibitor checkpoint care ţinteşte PD-L1. Tratamentul de primă linie cu atezolizumab determină răspunsuri durabile la pacienţii cu cancere uroteliale metastatice care nu au fost eligibili pentru tratamentul cu cisplatin (rate de răspuns de 24% din care 7% răspunsuri compete; răspunsurile au fost rapide, survenite la un interval median de aproximativ 2 luni şi acestea au fost durabile (84).

Efectele secundare ale anti PD-1 şi PDL-1

Utilizarea anticorpilor monoclonali care blochează moleculele co-inhibitorii checkpoint, oarecum anti-CTLA-4 şi PD-1 pot servi pentru a stimula un răspuns imun bazal de celule T specifice care comută sistemul inun spre atacul antitumoral. Totuşi, un dezechilibru în funcţionarea moleculelor checkpoint poate conduce la un dezechilibru al toleranţei imune şi un răspuns imun necontrolat. Rezultatul este apariţia unor efecte secundare manifeste clinic de tip autoimun-like/ inflamator care determină efecte secundare colateral la nivelul organelor, sistemelor şi ţesuturilor, incluzând: tegumentele, gastro-intestinal, hepatic, pulmonar, mucoaselor şi sistemul endocrin. Aceste efecte adverse sunt cunoscute sub numele de „evenimente adverse imuno asociate" (85).

În general, toxicitatea anticorpilor anti-PD-1/PDL-1 sunt mai puţin severe comparativ cu anticorpii anti-CTLA-4 în termenii efectelor adverse de grad 4 (7%-12% la pacienţii trataţi cu monoterapie cu anti-PD-1/PDL-1 comparativ cu 10%-18% cu agenţi anti CTLA-4) (85).

Printre efectele toxice particulare ale moleculelor checkpoint regăsim:

- **Efecte generale**: astenia, pirexia, frisoane.
- **Efecte dermatologice**: rash cutanat (maculopapular, papulopustular, sindrom Sweet, dermatită foliculară sau foliculară), rash, prurit, vitiligo (la 34% din pacienţii trataţi cu nivolumab, şi 39% cu pembrolizumab)
- **Efecte digestive**: diareea, colita (după anti-CTLA-4 la 6-8 săptămâni de la debutul tratamentului)
- **Toxicitate endocrină**: hipofizita, hipotiroidism, hipertiroidism, tiroidita şi insuficienţă cortico-suprarenală (desctisă în special după anticorpii anti CTLA-4).
- **Toxicitatea hepatică** se manifestă cel mai frecvent prin creşterea asimptomatică a valorilor transaminazelor AST şi ALT (la anti CTLA-4 în 10% din cazuri şi anti-PD-1/PDL-1 la 5% din pacienţi); hepatita (cu aspecte

radiologice de hepatomegalie, edem periportal şi limfadenopatie periporetală) apare după terapiile anti-CTLA-4 (la 8-12 săptămâni de la tratament) dar nu şi după terapiile anti-PD-1/PDL-1.

- **Toxicitate pulmonară** - pneumonita, definită ca inflamaţia parenchimului pulmonar (clinic dispnee,tuse, febră şi dureri toracice) survine la <10% din pacienţii care au primit tratament anti-PD-1/PDL-1 singură sau în combinaţii la pacienţii cu cancere bronho-pulmonare.

Toxicităţi mai rare sunt:

- Simptome neurologice: mielite transverse, neuropatie enterică, meningită aseptică) mai ales după ipilimumab.
- Toxicitate oculară: uveita (după combinaţii de anti-PD-1 şi anti-CTLA4, ca şi la ipilimumab singur).
- Toxicitate renală: nefrită interstiţială (monoterapie cu anti PD-1 şi combinaţie de nivolumab şi ipilimumab), insuficienţa renală acută (după asociaţia de nivolumab şi cisplatin).
- Toxicitatea pancreatică- creşterea valorilor lipazei după anti-CTLA4 şi anti PD-1/PDL-1 (86).

Tratamentul efectelor secundare se bazează, în principal, pe doze mari de coricosterizi (86).

Tabelul 1. *Toxicităţi mai frecvente ale blocanţilor checkpoint (86)*

Toxicităţi mai frecvente (>10%):
Ipilimumab (anti CTLA4): diaree, rash, prurit, astenie, greţuri, vomismente. Scăderea apetitului şi dureri abdominale
Nivolumab (anti-PD1): astenie, rash cutanat, prurit, diaree şi greşuri.
Pembolizumab (anti-PD1): diaree, greţuri, prurit, rash, artralgie şi astenie

Toxicităţi rare (<10%) care ameninţă viaţa:
Colită şi riscul d perforaţie gastro-intestinală
Pneumonită incluzând pneumonita acută interstiţială cu sindrom acut respirator
Reacţie anafilactică cu şoc
Diabet zaharat tip 1 cu comă ceto-acidozică
Reacţii cutanate severe cu sindrom Stevens Johnson
Anemie hemolitică sau trombocitopenie imună şi risc hemoragic
Neutropenie ci risc de *sepsis*
Encefalopatie şi sechele neurologice
Sindrom Guillain Barre şi risc respirator
Mielită şi sechele motorii
Miocardită şi insuficienţă cardiacă
Insuficienţă corticosuparenală şi şoc hipovolemic
Pleurezie şi pericardită
Nefrită

Vaccinoterapia

În terapia cancerului, scopul imunoterapiei active (vaccinarea) este reprezentat de generarea sau amplificarea răspunsului imun împotriva celulelor tumorale. Majoritatea tumorilor exprimă antigene specifice tumorale care pot deveni ţinte specifice pentru sistemul imun. Acestea sunt reprezentate de proteine exprimate doar într-un anumit stadiu al diferenţierii celulare (ex. AFP, CEA), sau exprimate în cantităţi reduse în celulele normale, dar la un nivel superior în cele tumorale, cum sunt factorii de creştere, receptorii lor şi proteinele codate de oncogene (30).

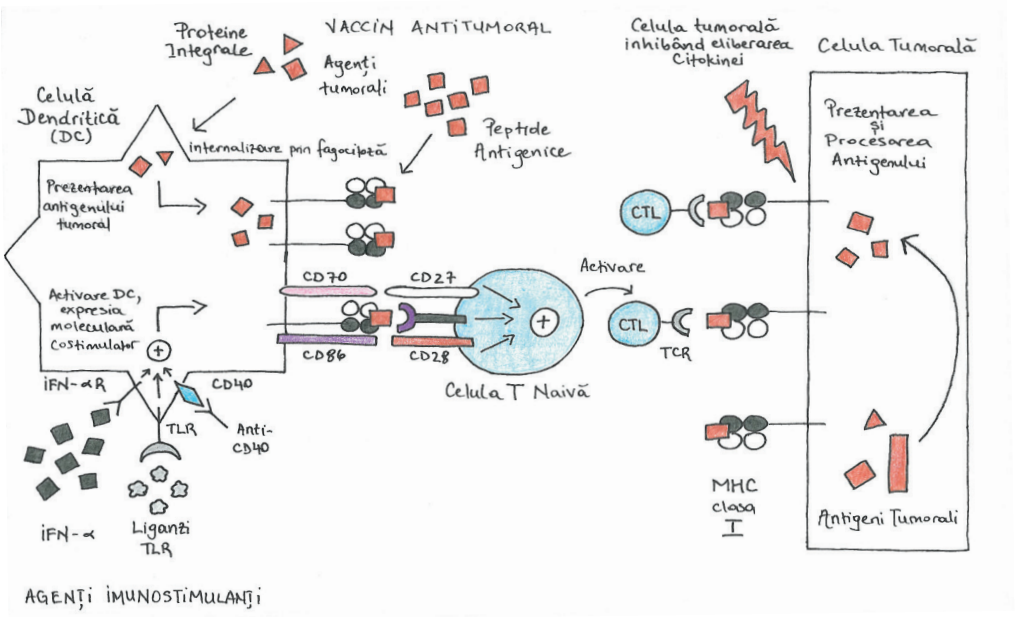


Fig. 7. *Modelul experimental al unui vaccin antitumoral*

Nu există, întotdeauna, un răspuns imun spontan împotriva antigenelor specifice tumorale sau, dacă există, acesta nu poate inhiba proliferarea celulelor tumorale, deoarece acestea au dobândit multiple mecanisme de eludare a sistemului imun. Pentru a fi eficient, răspunsul imun trebuie să fie dirijat împotriva antigenelor specifice tumorale („nonself"), tranziţia de la toleranţa imună la imunogenicitate fiind esenţială. Atingerea scopului unui vaccin antitumoral (generarea unui răspuns imun eficient antitumoral şi unei memorii imunologice de lungă durată) necesită deci îndeplinirea următoarelor condiţii: direcţionarea componentei celulare a sistemului imun către antigenele specifice tumorale; alterarea toleranţei faţă de „self"; combaterea mecanismelor tumorale de eludare a sistemului imun (62).

Utilizarea vaccinurilor în cancere a fost experimentată de mai mult de un secol. Teoria supravegherii imune şi rezultatele reinjectării extractelor tumorale, bine demonstrate pe modele animale, au motivat strategiile de vaccinare umană. În ultimii 10 ani, au fost caracterizate numeroase antigene tumorale umane (antigene asociate tumorilor, TAA), precum şi răspunsul imun umoral şi celular la acestea (30).

Iniţial, vaccinurile tumorale au utilizat extracte tumorale mixate cu un agent adjuvant, în speranţa că unele TAA vor determina un răspuns imun eficace. Alte opţiuni sunt stimularea expresiei antigenului-ţintă (în asociere cu antigenele de tip MHC) de către celula tumorală, pe baza transfecţiei de material genetic utilizând virusuri recombinate, sau transferul unor gene care codifică TAA, pentru a scădea toleranţa imună. O altă modalitate de abord este administrarea de celule efectorii activate sau a unor celule prezentatoare "încărcate" cu antigen specific. Eficacitatea acestora poate fi crescută dacă sunt manipulate genetic să exprime antigene, citokine sau molecule co-stimulatorii (terapia genică ex vivo). Astfel, pentru activarea eficientă a celulelor efectorii pot fi utilizate celulele dendritice autologe, care exprimă molecule co-stimulatorii (ex. CD80 sau MHC clasa I şi II) (30).

Tabelul 2. Mecanisme de acţiune ale vaccinoterapiei

Vaccin	**Avantaje**	**Dezavantaje**
Celule tumorale integrale	Pot fi procesate pentru a amplifica prezentarea antigenelor Toate antigenele specifice tumorale semnificative sunt, virtual, exprimate Nu este necesară definirea antigenelor	Sunt necesare linii celulare tumorale autologe sau alogenice pentru a identifica antigenele specifice tumorale
Celule tumorale modificate genetic	Aceleași avantaje Pot fi modificate în vederea co-expresiei moleculelor imunostimulatorii	Aceleași dezavantaje Sunt necesare culturi celulare tumorale ex vivo Sunt scumpe, cronofage
Peptide	Sunt posibile amplificări ale epitopilor Sunt ușor de produs și sunt stabile Diferite peptide pot fi combinate între ele sau cu molecule imunostimulatorii	Sunt necesare cunoștințe despre epitopi Restricții HLA
Celule dendritice	Sunt celule prezentatoare de antigen puternice Producția pe scară largă este fezabilă Pot fi combinate cu antigene specifice tumorale sub multiple forme	Sunt necesare culturi celulare *ex vivo* Sunt scumpe și cronofage Nu există o tehnică optimă pentru încărcarea antigenelor

Rezultatele vaccinoterapiei sunt, până în prezent, dezamăgitoare la pacienţii cu cancer. Mai multe vaccinuri antineoplazice, potenţial eficace, sunt însă evaluate actual în studii de fază III (62).

Rezumat

Sistemul imun (SI) este o reţea anatomică şi funcţională complexă de celule şi ţesuturi care operează sincron pentru a preveni / neutraliza agresiunile biologice (non-self) asupra organismului (self).

Cele doua braţe ale sistemului imun sunt: sistemul imun moştenit şi sistemul imun adaptativ. Una dintre funcţiile sistemului imun înnăscut este depistarea prezenţei patogenilor şi antigenelor tumorale şi prezentarea acestora către sistemul imun adaptativ.

Celule T joacă un rol central în imunitatea adaptativă ca efectori şi ca reglatori. Activarea celulelor T include dimerizarea receptorului celulei T (TCR), moleculele accesorii CD4 sau CD8 şi modularea semnalului de către CD3.

Celule T recunosc antigenul via receptorul celulei T (TCR) ca principal mecanism de activare a celulelor T. Celule T sunt co-reglate prin multipli receptori cu rol fie co-stimulatori fie co-inhibitori. Receptorii cu rol co-inhibitori se numesc şi checkpoint imuni.

Celulele T helper – exprimă pe suprafaţa celulară molecule CD4 (LyTh CD4+)

LyTh răspund la stimularea antigenică prin eliberarea de citokine variate (ex. IL-2) care sunt esenţiale pentru activarea CTL, inducţia macrofagelor (Th1), promoţia răspunsurilor umorale (Th2) şi schimbarea subseturilor de celule B ce susţin activarea CTL şi producţia de anticorpi. **Celulele T reglatorii** (Treg) naturale şi induse (nTreg şi iTreg) reprezintă o populaţie de LyT heterogenă, „educată" la nivelul timusului, şi înalt specializată pentru funcţia supresivă. Celulele T activate (CTL) ucid celulele tumorale prin apoptoză prin granule de exocitoză şi mecanisme mediate prin Fas ligant.

Celulele B (LyB) producătoare de anticorpi sunt implicate în răspunsul tumoral adaptativ şi, de asemenea servesc ca celule prezentatoare de antigen (APC). Îşi au originea în măduvă; când sunt stimulate de antigen (fie direct, fie indirect), LyB sunt activate specific – prin interacţiunile cu LyTh – şi se diferenţiază în plasmocite formatoare de Ig (Ac), ce pot recunoaşte Ag native. **Celulele dendritice** (DC, celulele Langerhans) sunt cele mai eficiente celule prezentatoare de antigen (APC) ale sistemului imun, implicate în echilibrul delicat al celulelor T din imunitatea tumorală. Mai multe subpopulaţii de celule limfoide şi mieloide acţionează ca supresori imuni.

Capacitatea cancerului de a „scăpa" de răspunsul imun este ajutată de de faptul că majoritatea antigenelor tumorale sunt proteine self care împiedică generarea unui răspuns imun via mecanisme de toleranţă precum elaborarea de dcelule T reglatorii. Cancerul evadează de sistemul imun nu numai prin prezenţa de factori supresori secretaţi sau exprimaţi de tumoară dar şi prin capaciatea tumorii de a modula expresia antigenelor şi a dezvolta mecanisme de rezistenţă la efectorii imuni.

Sunt două modalităţi generale de imonoterapie: „activă” prin stimularea *in vivo* a unui răspuns imun intrisec împotriva tumorii fie nespecific cu citokine sau specific cu anticorpi monoclonali sau vaccinuri antitumorale şi imunoterapia „pasivă” sau „adoptivă” care implică siteza de anticorpi înafara organismului (*ex vivo*) apoi administrarea pacienţilor.

Citokinele, precum interferonii şi interleukina 2 pot media efecte directe sau indirecte antitumorale.

Imunoterapia a fost relansată ca armă terapeutică eficace contra cancerului odată cu identificarea receptorilor de tip *checkpoint* care au determinat rezultate fără precedent. Studiul relaţiei dintre celula dendritică (APC) şi limfocitul T au dus la identificarea unor noi categorii de receptor care manipulaţi ar putea conduce la un răspuns terapeutic util. Bocada imună cu anticorpi *checkpoint*-urilor de pe celula T anti CTLA-4 şi PD-1 reprezintă metode eficiente pentru a reversa imunosupresia şi a promova un răspuns imun eficace împotriva mai multor tipuri de cancer.

Blocarea checkpoint este asociată cu un spectru unic de efecte secundare de tip autoimun care includ cele dermatologice, gastrointestinale, hepatice, endocrine şi alte efecte mai puţin frecvente de tip inflamator.

Bibliografie

1. Murphy K, Weaver C. Chapter 1: Basic Concepts in Immunology. In: Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunobiology. 9th ed. United States: Garland Publishing; March 22, 2016: 1-36.
2. Janeway Jr CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. Annu Rev Immunol. 2002;20:197-216.
3. Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. Science 2010;327:291-295.
4. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. Int Immunol 2005;17:1-14.
5. Murphy K, Weaver C. Chapter 3: The Induced Responses of Innate immunity. In: Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunobiology. 9th ed. United States: Garland Publishing; March 22, 2016: 77-133.
6. Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. Nature Review Cancer. 2012;12:265–77.
7. Gajewski TF, Schreiber H, Fu Y-X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. Nature immunology. 2013;14(10):1014-1022.
8. Engblom C, Pfirschke C, Pittet MJ. The role of myeloid cells in cancer therapies. Nature Reviews Cancer. 2016;16(7):447–462.
9. Liu YJ. Dendritic cell subsets and lineages, and their functions in innate and adaptive immunity. Cell. 2001;106:259-262.
10. Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation. Nat Rev Immunol. 2011;11:762–74.

11. Carreno BM, Magrini V, Becker-Hapak M, et al. Cancer immunotherapy. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells. Science. 2015:348:803-808.
12. Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. Cell. 2010;141:39–51.
13. Hwu P, Lizée G, Liu YJ. Chapter 50: Cancer and the Cellular Immune Response. In: J. Mendelsohn, P. M. Howley, M. A. Israel, J. W. Gray, and C. B. Thompson, The molecular basis of cancer, 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2014: 695-708.
14. Quatromoni JG, Eruslanov E. Tumor-associated macrophages: function, phenotype, and link to prognosis in human lung cancer. American Journal of Translational Research. 2012;4(4):376-389.
15. Allvena P, Mantovani A.Tumour-promoting Inflamation. In: Tortora G, Sessa C, Scarpa A, Banerjee S, ESMO Handbook of translational research, 2nd edition, ESMO Press 2015; 103-112.
16. Morvan MG, Lanier LL. NK cells and cancer: You can teach innate cells new tricks. Nature Reviews Cancer. 2015;16(1):7–19
17. Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. Nature. 2015;517(7534):293–301.
18. Parker BS, Rautela J, Hertzog PJ. Antitumour actions of interferons: Implications for cancer therapy. Nature Reviews Cancer. 2016;16(3):131–144.
19. Hertzog PJ, Williams BRG. Fine tuning type I interferon responses. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2013;24(3): 217–225.
20. Diamond MS, Kinder M, Matsushita H, et al. Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors. The Journal of Experimental Medicine. 2011;208 (10):1989–2003.
21. Mumm JB, Emmerich J, Zhang X, et al. IL-10 elicits IFNγ-Dependent tumor immune surveillance. Cancer Cell. 2011;20(6):781–796.
22. Triozzi PL. Principles of biologic therapy. ASCO-SEP-Medical Oncology Self-evaluation program. Fifth Edition.2016 American Society of Clinical Oncology Inc.2016, pg 71-91.
23. Mumm JB, Emmerich J, Zhang X, et al. IL-10 elicits IFNγ-Dependent tumor immune surveillance. Cancer Cell. 2011;20(6):781–796.
24. Wrzesinski SH, Wan YY, Flavell RA. Transforming growth factor- and the immune response: Implications for Anticancer therapy. Clinical Cancer Research. 2007;13(18):5262–5270.
25. Laouar Y, Sutterwala FS, Gorelik L, Flavell RA. Transforming growth factor-β controls T helper type 1 cell development through regulation of natural killer cell interferon-γ. Nature Immunology. 2005;6(6):600–607.
26. Murphy K, Weaver C. Chapter 5: Antigen Recognition by B-cell and T-cell Receptors. In: Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunobiology. 9th ed. United States: Garland Publishing; March 22, 2016: 173-209.

27. Murphy K, Weaver C. Chapter 6: Antigen Presentation to T Lymphocytes. In: Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunobiology. 9th ed. United States: Garland Publishing; March 22, 2016: 213-252.
28. Murphy K, Weaver C. Chapter 10: The Humoral Immune Response. In: Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunobiology. 9th ed. United States: Garland Publishing; March 22, 2016: 399-441.
29. Murphy K, Weaver C. Chapter 9: T-cell-Mediated Immunity. In: Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunobiology. 9th ed. United States: Garland Publishing; March 22, 2016: 345-395.
30. Pardoll D. Chapter 51: Cancer Immunotherapy with Vaccines and Checkpoint Blockade. In: J. Mendelsohn, P. M. Howley, M. A. Israel, J. W. Gray, and C. B. Thompson, The molecular basis of cancer, 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2014: 709-738.
31. Mougiakakos D, Choudhury A, Lladser A, Kiessling R, Johansson CC. Regulatory T cells in cancer. Advances in Cancer Research. 2010:57–117.
32. Takeuchi Y, Nishikawa H. Roles of regulatory T cells in cancer immunity. International Immunology. 2016;28(8):401–409.
33. Ehrlich P. Über den jetzigen stand der Chemotherapie. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1909;42(1):17–47.
34. Burnet M. Cancer--a biological approach: I. The processes of control. II. The significance of somatic mutation. BMJ. 1957;1(5022):779–786.
35. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, et al. IFN[gamma] and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity: Abstract: Nature. Nature. 2001;410(6832):1107–1111.
36. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nature Immunology. 2002;3:991–8.
37. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011;331:1565–70.
38. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and mmunoediting. Immunity. 2004;21:137–48.
39. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. Annu Rev Immunol. 2004;22:329–60.
40. Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoediting. Nature Reviews Immunology. 2006;6(11):836–848.
41. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. International Journal of Cancer. 2009;125(8):1747–1754.
42. Biggar RJ, Chaturvedi AK, Goedert JJ, Engels EA. AIDS-related cancer and severity of Immunosuppression in persons with AIDS. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2007;99(12):962–972.
43. Aris M, Barrio MM, Mordoh J. Lessons from cancer Immunoediting in Cutaneous Melanoma. Clinical and Developmental Immunology. 2012;2012:1–14.
44. Koebel CM, Vermi W, Swann JB, Zerafa N, Rodig SJ, Old LJ, et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. Nature. 2007;450:903–7.

45. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng YA, Delmonico FL, Hanto DW. Transplant recipients with a history of a malignancy: Risk of recurrent and de novo cancers. Transplantation Reviews. 2005;19(1):55–64.
46. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal Gammopathy of undetermined significance. New England Journal of Medicine. 2002;346(8):564–569.
47. Teng MWL, Vesely MD, Duret H, et al. Opposing roles for IL-23 and IL-12 in maintaining Occult cancer in an equilibrium state. Cancer Research. 2012;72(16):3987–3996.
48. Wu X, Peng M, Huang B, et al. Immune microenvironment profiles of tumor immune equilibrium and immune escape states of mouse sarcoma. Cancer Letters. 2013;340(1):124–133.
49. Beavis PA, Stagg J, Darcy PK, Smyth MJ: CD73: a potent suppressor of antitumour immune responses. Trends Immunol 2012, 33:231-237.
50. Beavis PA, Divisekera U, Paget C, Chow MT, John LB, Devaud C, Dwyer K, Stagg J, Smyth MJ, Darcy PK: Blockade of A2A receptors potently suppresses the metastasis of CD73+ tumours. Proc Natl Acad Sci U S A 2013, 110:14711-14716.
51. Wang L, Rubinstein R, Lines JL, Wasiuk A, Ahonen C, Guo Y, Lu LF, Gondek D, Wang Y, Fava RA et al.: VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses. J Exp Med 2011, 208:577-592.
52. Ceeraz S, Nowak EC, Noelle RJ: B7 family checkpoint regulators in immune regulation and disease. Trends Immunol 2013, 34:556-563.
53. Hobo W, Norde WJ, Schaap N, Fredrix H, Maas F, Schellens K, Falkenburg JH, Korman AJ, Olive D, van der Voort R et al.: B and T lymphocyte attenuator mediates inhibition of tumour-reactive CD8+ T cells in patients after allogeneic stem cell transplantation. J Immunol 2012, 189:39-49.
54. Fourcade J, Sun Z, Pagliano O, Guillaume P, Luescher IF, Sander C, Kirkwood JM, Olive D, Kuchroo V, Zarour HM: CD8(+) T cells specific for tumour antigens can be rendered dysfunctional by the tumour microenvironment through upregulation of the inhibitory receptors BTLA and PD-1. Cancer Res 2012, 72:887-896.
55. Teng M, Kershaw M, Smyth M, Chapter 7: Cancer Immunoediting: From Surveillance to Escape. In: Prendergast GC, Jaffee EM, eds. Cancer immunotherapy: Immune suppression and tumor growth. 2nd ed. San Diego, CA: Elsevier Science; July 29, 2013: 85-99
56. Nguyen L, Lind E, Ohasi P, Chapter 21: The Immune System and Immutherapy. In: Thannock, Hill R, Bristow, Harrington L (eds) The basic science of oncology. 5th edition Mc Graw Hill Education Medical 2013: 501- 528.
57. Chan TA, Wolchok JD, Snyder A. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in Melanoma. New England Journal of Medicine. 2015;373(20):1984–1984.
58. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. Science. 2015;348(6230):124–128
59. McCarthy EF. The Toxins of William B. Coley and the Treatment of Bone and Soft-Tissue Sarcomas. The Iowa Orthopaedic Journal. 2006;26:154-158.

60. Fridman WH. New immunotherapeutic approaches: The use of cytokines to stimulate the immune system or to control the growth of malignant lymphoid cells. European Journal of Cancer and Clinical Oncology. 1989;25(11):1525–1528.
61. Baniel J, Grauss D, Engelstein D, Sella A. Intravesical bacillus Calmette-Guérin treatment for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. Urology. 1998;52(5):785–789.
62. Hoos A. Development of immuno-oncology drugs — from CTLA4 to PD1 to the next generations. Nature Reviews Drug Discovery. 2016;15(4):235–247.
63. Borghael H, Robinson MK, Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibodies In DeVita Jr. Lawrence TS, Rosenberg SA.(eds) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology. 10th edition. Wolters Kluwer 2015: 300-307.
64. Rahma OE, Kunk PR, Khleif SN. Biologic basis of molecular targeted therapiy. In Khleif SN, Rixe O, Skeel RT (eds) Skeel's Handbook of Cancer Therapy. 9th edition, Wolters Kluwer 2016: 17-62.
65. Huehls AM, Coupet TA, Sentman CL. Bispecific t-cell engagers for cancer immunotherapy. Immunology and Cell Biology. 2014;93(3):290–296.
66. Benjamin JE, Stein AS. The role of blinatumomab in patients with relapsed/ refractory acute lymphoblastic leukemia. Therapeutic Advances in Hematology. 2016;7(3):142-156. doi:10.1177/2040620716640422.
67. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory b-precursor acute lymphoblastic leukaemia: A multicentre, single-arm, phase 2 study. The Lancet Oncology. 2015;16(1):57–66.
68. Ph 3 trial of Blinatumomab vs investigator's choice of chemotherapy in patients with relapsed or refractory ALL - Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/ show/record/NCT02013167?term=TOWER+study&rank=1.
69. Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: Immunomodulation, cARs and combination immunotherapy. Nature Reviews Clinical Oncology. 2016;13(6):394–394.
70. Gulley JL, Mulders P, Albers P, et al. Perspectives on sipuleucel-T: its role in the prostate cancer treatment paradigm. Oncoimmunology. 2016;5:e1107698.
71. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2010;363:411-422.
72. Andtbacka TH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol. 2015.
73. Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. N Engl J Med. 2015;373:1490-1492.
74. Eggermont AM, Chiaron-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma (EORTC 18071): a randomized, double blind phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16:522-530.
75. Boussiotis VA, Chatterjee P, Li L. Biochemical signaling of PD-1 on T cells and its functional implications. Cancer J. 2014;20:265-271
76. Zheng P, Zhou Z. Human cancer immunotherapy with PD-1/PD-L1 blockade. Biomark Cancer. 2015;7(Suppl 2):15-18.

77. Follow FDA. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm501762.htm.
78. Center, Evaluation D. Previous Hematology/oncology (cancer) approvals & safety notifications. http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm279174.htm.
79. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation New England Journal of Medicine. 2015;372:320-330.
80. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine. 2015;373:1627-1639
81. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. New England Journal of Medicine. 2015;372:2521-2532.
82. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer. New England Journal of Medicine. 2015;372:2018-2028.
83. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell lung cancer. New England Journal of Medicine. October 2016
84. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre phase 2 trial. Lancet. 2016;387:1909-1920.
85. Naldo J, Page DB, Li BT, Connel LC, Schndler K, Laculure ME. Toxicities of the anti-PD-1 and anti PD-L1 immune checkpoint antibodies. Annals of Oncology 2015; 26: 2375-2391.
86. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, et al Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Annals of Oncolology 2016, 27: 559-574.
87. Laurenția Galeș, Oana Trifănescu. Terapia biologică în cancer. Oncologie generală, manual universitar. București, 2019.

CAPITOLUL

XIV

TRATAMENTE PALIATIVE ÎN ONCOLOGIE

Nicolae Ghidirim, Dumitru Sofroni, Lucian Miron,
Teodora Alexa-Stratulat, Valentin Martalog

Pacienţii cu cancer sunt afectaţi de numeroase tipuri de simptome. Acestea pot evolua de la durere, dispnee, constipaţii, greţuri până la numeroase alte simptome. În oncologie, tratamentul paliativ se concentrează pe combaterea suferinţei şi ameliorarea calităţii vieţii pacienţilor cu cancer, a familiei acestora şi celor apropiaţi lor.

„Îngrijirea paliativă este tratamentul administrat pentru a ameliora calitatea vieţii pacienţilor şi familiilor acestora care se confruntă cu problemele asociate tratamentelor bolii, pentru prevenţia şi alinarea suferinţei prin identificarea precoce, evaluarea impecabilă, tratamentul durerii şi altor probleme, fizice, psiho-sociale şi spirituale". (1).

Scopul îngrijirilor paliative este:

- alinarea (palierea) simptomelor
- maximizarea calităţii vieţii
- prelungirea potenţială a supravieţuirii

Calitatea vieţii este definită ca „percepţiile indivizilor asupra situaţiilor lor sociale, în contextul sistemelor de valori culturale în care trăiesc şi în dependenţă de propriile necesităţi, standarde şi aspiraţii" (2). Astfel, prin *calitatea vieţii în medicină* se înţelege bunăstarea fizică, psihică şi socială, precum şi capacitatea pacienţilor de a-şi îndeplini sarcinile obişnuite în existenţa lor cotidiană.

O definiţie mai practică a fost propusă în 1993 de Revicki şi Kaplan: „*calitatea vieţii* reflectă preferinţele pentru anumite stări ale sănătăţii ce permit ameliorări ale morbidităţii şi mortalităţii şi care se exprimă printr-un singur indice ponderat – ani de viaţă standardizaţi, în funcţie de calitatea vieţii" (3).

Continuitatea îngrijirii reprezintă baza tratamentului paliativ. Domeniile îngrijirilor paliative vizează patru dimensiuni: *fizic, psihologic* (emoţional), *social* (relaţional şi logistic) şi *spiritual/existenţial*. Pentru a atinge aceste dimensiuni pe parcursul evoluţiei bolii, îngrijirile paliative încep la momentul diagnosticului şi continuă pe tot parcursul bolii, în special în contextul în care tratamentele oncologice şi neoplazia în sine determină simptome ce afectează calitatea vieţii şi nu pot fi, la acel moment, tratate etiologic (de exemplu, durerea neuropată secundară chimioterapiei cu oxaliplatin).

A. Durerea în cancer

Durerea este unul din simptomele cele mai severe şi mai frecvente în cancer. Este un simptom complex, cu impact asupra calităţii vieţii şi psihologiei pacientului cu cancer.

The International Association for Study of Pain (1986) defineşte durerea ca o "*experienţă senzorială şi emoţională asociată cu o leziune tisulară actuală sau potenţială sau descrisă în termenii unei asemenea leziuni*" (4). Durerea este multidimensională şi trebuie abordată ca o experienţă individuală ce include aspecte fizice şi psihosociale şi este întotdeauna subiectivă.

O definiţie mai practică*: durerea este ceea ce pacientul spune că îl doare, fiind ceea ce pacientul descrie şi nu ceea ce alţii cred că ar putea fi.*

Durerea reprezintă cel mai proeminent simptom în cancer prezent la 30-40% din pacienţi la momentul diagnosticului, 40-70% în momentul tratamentului şi la 70-90% în fazele avansate de boală (5). La pacienţii cu cancer, durerea poate fi o consecinţă a bolii însăşi sau poate rezulta ca urmare a tratamentelor antineoplazice precum chirurgia, radioterapia sau chimioterapia.

Cauzele durerii în boala canceroasă

Principalele cauze ale durerii în cancer sunt:

- invazia tumorală directă, 77-80%% din cazuri: invazie osoasă, compresie medulară, etc.
- durerea asociată tratamentelor oncologice sau persistentă post-tratament în 15-25% din cazuri: durerea secundară chirurgiei, amputaţiei, toracotomiei, mastectomiei; durerea secundară radioterapiei.
- durerea cauzată de debilitate (durerea complexă, cronică) - < 10%
- durere neasociată cancerului sau tratamentului oncologic (de etiologie necunoscută) – 3-5% (5).

Clasificarea clinică a durerii

- *Durer*ea nocioceptivă: bine localizată, sfredelitoare (ex. durerea osoasă, a ţesuturilor subcutanate)
- Durerea viscerală: profundă, difuză, severă, posibil transmisă
- Implicarea organelor profunde: spastică, colicativă
- Durerea neuropată: bruscă, fulgurantă, ca o descărcare electrică, asociată cu parestezie sau disestezie (ca o arsură)
- Durerea psihosomatică: durerea întregului corp, localizare fluctuantă, fără informaţii asupra localizării exacte, torturantă, distructivă
- Durerea sim*patetică*: nesegmentară, asociată cu senzaţii termice, disestezie, ca o arsură, independentă de mişcare, asociată cu perturbări trofice

Expresia clinică a durerii poate fi influenţată de factori multipli (culturali, sociali, comportamentali, etc.). Din acest motiv, tratamentul durerii necesită o abordare complexă a pacientului ca persoană.

Tipurile de durere

Durerea poate fi ***acută*** (caracterizată printr-un pattern temporal bine definit la debut, asociată cu semne subiective şi obiective) şi ***cronică*** (care persistă mai mult de luni, fără un debut temporal precis, fără semne obiective).

Există numeroase modalităţi de a clasifica durerea şi acestea reflectă aspectul multidimensional al senzaţiei de durere. Din acest motiv, s-au elaborat mai multe clasificări în funcţie de:

- mecanismele neuropsihologice
- localizarea surselor majore de durere
- aspectele temporale ale durerii
- natura durerii
- modalitatea de asociere a durerii şi răspunsul la tratament
- sindroamele specifice ale durerii în cancer

Nu există un sistem universal pentru a descrie durerea. Clasificarea cea mai răspândită este bazată pe mecanismele neurofiziologice. Acestea împart durerea în:

- durerea nociceptivă
- durerea neuropatică (6)

Evaluarea iniţială a pacientului

Primul pas în tratarea durerii este o anamneză minuţioasă, care evaluează: sediul de apariţie, iradierea, severitatea şi durata durerii. Evaluarea intensităţii durerii se realizează utilizând fie scalele numerice (de la 0 la 100, unde 0 reprezintă absenţa durerii iar 10 cea mai severă durere posibilă) fie scala analog-vizuală (ex. Wong-Baker Faces Pain Scale sau Iowa Pain Thermometer Scale) (7).

Evaluarea iniţială a oricărui pacient cu cancer care prezintă durere va include, pe lângă o anamneză detailată, şi următoarele repere (8, 9):

- Diagnosticul iniţial de cancer şi extensia reală a bolii. Aceasta ajută la definirea etiologiei şi mecanismelor responsabile de durere (ex. cancer de prostată cu durere osoasă).
- Dacă există un tratament analgezic de fond (tipul analgezicului, doza, schema, eficacitatea).
- Localizarea durerii: identificarea zonei sau sediului de origine.
- Date despre debutul durerii: este o problemă acută sau cronică?
- Modul în care este percepută durerea: ca o arsură, ca o crampă, profundă, etc (poate ajuta la clarificarea etiologiei durerii)
- Date despre evoluţia durerii: Este durerea este în creştere sau scădere? Care sunt factorii agravanţi şi favorizanţi? Durerea este constantă sau intermintentă?
- Intensitatea şi severitatea durerii: se pot utiliza scalele analog-vizuale (VAS) şi scalele numerice pentru a cuantifica şi documenta intensitatea durerii.
- Evaluarea psiho-socială: se va identifica dependenţa de analgezice, consumul de medicaţii ilicite, consum de alcool, prezenţa altor factori stresanţi.
- examinarea fizică ce va caracteriza manifestările durerii precum atrofia musculară sau punctele *trigger*. Examinarea neurologică este esenţială, mai ales dacă durerea neuropată este suspectată. Modificările obiective se vor consemna în foaia de observaţie pentru a facilita evaluările ulterioare
- evaluare paraclinică: se vor solicita probe biologice şi imagistice complementare.

ABCDE-ul evaluării durerii în practica clinică (adaptat după (10));
A - alege terapia antalgică potrivită pacientului, posibilităților sale materiale şi intelectuale; ține cont de complianță şi de aşteptările sale
B - balansează terapia astfel încât orice intervenție antalgică să fie coordonată cu restul tratamentului
C - crede pacientul şi aparținătorii săi referitor la intensitatea durerii şi factorii care o ameliorează
D - discută cu pacientul la fiecare adresare referitor la prezența durerii
E - NU ezita să implici pacientul şi aparținătorii săi în decizia terapeutică

Tratamentul durerii

Tratamentul durerii este un aspect esențial în managementului cancerului.
Alegerea medicației antalgice implică:

- selectarea unui tip de medicament în funcție de tipul şi severitatea durerii
- alegerea unei rute de administrare în funcție de patologia de bază şi de severitatea durerii
- utilizarea combinațiilor medicamentoase şi nu combinarea preparatelor
- administrarea antalgicelor în trepte
- utilizarea medicației co-adjuvante antalgice
- nu se va recurge niciodată la medicație de tip *placebo* (11).

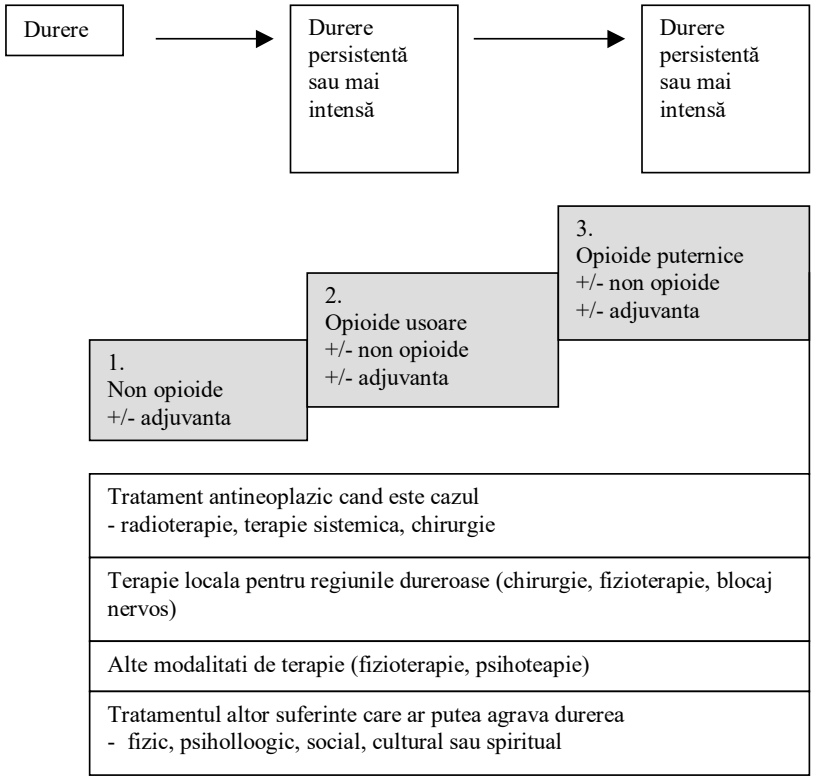


Fig. 1. *Scala analgeziei în trepte conform OMS*

1. ***Terapia farmacologică***

Principii de management farmacologic al durerii recomandate de raportul OMS:

1. tratamentul oral (***by mouth***: ruta orală trebuie să fie totdeauna de preferat ori de câte ori este posibil - evitarea injecţiilor IM dureroase)
2. tratamentul va fi administrat la ore fixe (***by the clock***): bazat pe scheme fixe, şi nu după necesităţi. Se vor evita administrările ocazionale corelate cu efcte adverse (greţuri, prurit, somnolenţă) şi nivele scăzute corelate cu perioade de analgezie suboptimă; se va evita administrarea medicaţiei „la cerere" cu o singură excepţie: controlul durerii lancinante (*breackthrough pain*).
3. abordarea în trepte a durerii (***three-step ladder***) conform recomandărilor OMS:

Tratamentul "în trepte" al durerii conform recomandărilor O.M.S (Tab. 1).

Treapta 1: în durerea de intensitate uşoară (< 4 pe scala VAS) se utilizează analgezicele non-opiode (acetaminofen sau AINS), cu sau fără terapie adjuvantă.

Trapta 2: în durerea moderată (4-7 pe scala VAS) , se vor asocia analgezice opiode slabe la analgezicele non-opioide (a se vedea tabelul) sau, alternativ asociaţii cu analgezice narcotice cu sau fără terapia adjuvantă.

Treapta 3: pentru durerea severă, se substituie opioidul slab cu un opioid puternic (vezi tabel) în asociaţie cu un analgezic neopioid, cu sau fără terapie adjuvantă.

Tabelul 1. Abordarea graduală a terapiei durerii

Treptele de administrare	**Doze**	**Interval (ore)**	**Doze maxime**
Treapta 1*			
Paracetamol	500-1000	4-6	3000
Diclofenac	25-50	4-8	200-300
Ibuprofen	300-400	6-12	2400
Metamizol	500-1000	4-6	6000
Treapta 2*			
Paracetamol +Codeină	1-2 tablete	4-6	1-2 tablete
Diclofenac + Codeină fosfat	1-2 tablete	6-8	4-5 tablete
Dihidrocodeină	60-120	8-12	240-360
Tramadol	50-100	2-4	600
Treapta 3*			
Buprenorfină	1-3 tablete	6-8	20 tablete
Morfină sulfat	10-200	8-12	nu
Oxycodonă	10-40	8-12	nu
Hidromorfină	4-24	8-12	nu
Fentanil (*patch*) numai în durere stabilă		72 de ore	
Treapta 4*			
Medicamente ale treptei 3 în administrare continuuă i.v, subcutan, peridural/intratecal			

* În plus se pot administra co-analgezice/analgezice adjuvante

Observaţii:

- Dacă doza maximă de analgezic acoperă durerea, se va trece la treapta următoare şi nu lateral spre un analgezic diferit cu eficacitate de grup similară.
- Abordul iniţial al durerii după scala OMS trebuie să corespundă nivelului de durere a pacientului. De exemplu, pacientul cu durere minoră va fi tratat cu medicaţia din treapta 1 iar pacientul cu durere severă va începe prompt cu treapta 3 pentru a atinge rapid nivelul optim de analgezie.
- **Individualizarea** tratamentului: regimul de analgezice va fi individualizat în funcţie de necesităţile pacientului, inclusiv stabilirea atentă a dozelor, reevaluare periodică şi combaterii efectelor secundare ale medicaţiei analgezice.

În urgenţă, se utilizează opioide cu durată scurtă de acţiune (morfină i.v. sau morfină sulfat *per os* (Sevredol)) faţă de morfinele cu acţiune lungă sulfat (MS Continuu) până la controlul adecvat al durerii. Analgezicele cu acţiune scurtă sunt mai utile în titrarea iniţială a durerii în cancer prin uşurinţa ajustării dozei şi intrarea rapidă în acţiune. O dată cu obţinerea analgeziei, se determină doza „de plecare" pentru conversia în formule cu termen lung (12).

Pe termen lung, este necesară identificarea fomulei analgezice optime, cu administrare preferabil orală sau s.c. (la fel de eficace, dar mai bine tolerate decât analgezicele i.m. sau i.v.). În general, în spital, se iniţiază terapia opioidă în administrare intravenoasă, pentru a obţine un control rapid al durerii. La domiciliu, însă, se preferă terapia orală, motiv pentru care este necesară conversia terapiei i.v. în terapie orală (13). Cel mai frecvent, pentru acest obiectiv se utilizează nomograme speciale – de exemplu, morfina se converteşte cu un factor de 3 (10 mg morfină i.v. sunt echivalentul a 30 mg morfină p.o.) (tabel 22.II.). Pentru durere refractară la tratament, se poate recurge şi la formule de analgezie controlată de pacient prin pompe programabile care presupun dispozitive ce administrează doze de opioid i.v. sau epidural de către pacient în situaţia de durere acută.

Tabelul 2. Dozele echianalgezice aproximative ale diverselor analgezice opioide

	Paranteral	*Oral*
Morfina	10 mg	30 mg
Buprenorfina	0,3 mg	0,4mg sublingual
Codeina	120 mg	240 mg
Diamorfina	4-5 mg	20 mg
Hidromorfon	1,5 mg	7,5 mg
Metadona	10 mg	20 mg
Oxicodone	-	30 mg
Pentazocina	60 mg	180 mg
Petidina	75 mg	300 mg
Tramadol	80 mg	120 mg

Efecte secundare ale opiaceelor (14, 15):

- constipaţie
- greaţă şi vărsături
- prurit
- delir
- sedare
- depresie respiratorie survine la 0-2% după administrarea s.c. a opioizilor şi la 18% din cei cu morfină i.v.
- mai puţin frecvent: retenţie urinară, edem pulmonar non-cardiogenic, mioclonii, crize grand mal, hiperalgezie paradoxală, efecte imunitare, hipopituitarism, hipogonadism

Abordarea episoadelor acute de neurotoxicitate indusă de opioide:

- rotaţia opioidelor
- reducerea dozei sau întreruperea administrării;
- întreruperea altor medicamente care pot contribui la neurotoxicitate (hipnotice, AINS)
- modularea circadiană a administrării
- hidratare
- tratament simptomatic cu Haloperidol sau alte medicamente.

Medicaţia antalgică adjuvantă

Tratamentul adjuvant al durerii este definit ca fiind acea medicaţie asociată terapiei cu opioizi sau altor medicamente antalgice, care nu are acţiune primară analgezică, dar are rol de potenţare a efectului antalgic. Alegerea tipului de medicaţie adjuvantă depinde de tipul de durere prezentă la pacient şi de eventualul simptom asociat durerii care trebuie combătut (tabel 22.III.). În ceea ce priveşte *posologia*, iniţierea administrării se face cu doze joase, crescând ulterior până la atingerea scopului dorit (remisiunea durerii), evitând astfel apariţia efectelor colaterale nedorite. OMS recomandă asocierea co-analgezicelor/analgezicelor adjuvante în fiecare treaptă de terapie a durerii. Medicaţia adjuvantă poate fi clasificată în funcţie de categoria farmacologică de care aparţine sau după tipul de durere ce trebuie controlată.

Principalele clase de co-analgezice:

1. Antidepresive: amitriptilină, imipramină, clonazepam, desimipramină, nortriptilină, duloxetina, fluoxetină

   Utilizate în: durerea neuropată – sindrom algic post-mastectomie sau durere neuropată post-chimioterapie (16).

   Mecanism de acţiune: inhibă recaptarea norepinefrinei/serotoninei; au o acţiune antalgică slabă pe receptoul opioid μ, blochează slab canalele de Na şi Ca şi sunt antagonişti pe R pentru NMDA (13).

   Efecte secundare: sedare, constipaţie, uscăciunea mucoaselor, hipotensiune ortostatică, retenţie urinară acută

2. Anticonvulsivante: carbamazepină, fenitoină, clonazepam
   Utilizate în: durerea neuropată
   Mecanism de acţiune: controlează descărcăile neuronale anormale şi scad excitabilitatea neuronilor corticali
   Efecte secundare: somnolenţă, vertij, astenie, edem, creştere ponderală
3. Steroizii: dexametazonă, metilprednisolon, prednison
   Utile la pacienţii cu durere osoasă, compresiune medulară, creşterea presiunii intracraniene, durere viscerală. Activitatea analgezică este asociată cu o creştere a apetitului şi un efect benefic asupra stării generale, reducând greaţa şi crescând pofta de mâncare.
   Mecanism de acţiune: reduc edemul şi înlătură presiunea pe structurile comprimate. Efect antiinflamator şi de stabilizare pe nervul lezat sau iritat.
   Efecte secundare: candidozele orale, edemul, aspectul cushingoid, depresia, creşterea ponderală, echimozele, tulburările psihice, hiperglicemia şi osteoporoza (17).
4. Antagonişti de receptori NMDA: ketamină, destometorfan, oxid nitros
   Utilizate în: durerea neuropată
   Mecanism de acţiune: reduc hiperexcitabilitatea neuronală.
   Efecte secundare: halucinaţii, vertij, somnolenţă (18)
5. Antagonişti α-adrenergici: clonidină
   Utilizate în: durerea neuropată, terapia formelor „sindromului regional de durere complexă”
   Mecanism de acţiune: legare de receptorii adrenergici medulari şi cerebrali şi de receptorii imidazolici cerebrali
   Efecte secundare: transpiraţie, hipotensiune ortostatică sau xerostomie (19) prospective, double-blinded study. SETTING Cancer institute and university hospital. PATIENTS 140 ASA physical status 1 and II women, aged 30 to 50 years, scheduled for modified radical mastectomy with axillary dissection for breast carcinoma. INTERVENTIONS Patients were divided into 4 groups of 35 patients each, to receive either saline 0. 9% (control group
6. Neuroleptice: haloperidol
   Utilizate în: durere refractară la tratament, în asociere cu opioide (20)2.5\ u2009mg/day to 15\u2009mg/day, in conjunction with scheduled haloperidol. Additional doses of haloperidol or short-acting opiates were given as needed for pain. Patients receiving an opiate at a morphine-equivalent daily dose (MEDD
   Mecanism de acţiune: blocant al efectelor dopaminei, depresor al funcţiei nervoase
   Efecte secundare: greţuri, vărsături, diaree, cefalee, vertij, efecte cardio-vasculare, diskinezie
7. Benzodiazepinele: diazepam, midazolam
   Utilizate în: pacienţii cu nivele crescute de anxietate sau insomnie. Benzodiazepinele pot reduce spasmul muscular (21). ***Diazepamul*** este singurul miorelaxant

care prezintă un efect apreciabil la nivelul muşchilor scheletici şi este utilizat în practica clinică ca şi conalagezic al opioidelor tari.
Mecanism de acţiune: insuficient elucidat, probabil prin miorelaxare şi reducerea anxietăţii
Efecte secundare: tulburări de memorie, astenie, vertij, iritabilitate, constipaţie, greaţă, scăderea libidoului

8. Alte co-analgezice:
   a. relaxanţi musculari: carisoprodol, clorzoxazonă, ciclobenzadrină.
   b. antihistaminice: hidroxizin. Pot prezenta efecte analgezice, deşi indicaţia principală o constituie pacienţii cu nivele crescute de prurit sau greaţă. Acestea determină o sedare uşoară, care ar putea fi benefică la anumiţi pacienţi.
   c. psihostimulante: Cofeină, Dextroamfetamină, Metilfenidol
   d. medicaţie simpaticolitică: prazosin, fentolamină
   e. blocanţi ai canalelor de Na: flecainidă, mexiletin. Sunt eficace în cazul infiltrării tumorale a nervilor. Aceşti agenţi sunt utilizaţi atât în durerea lancinantă cât şi în distestezia continuă şi acţionează pe durerea neuropată a diabeticilor şi la cei cu *pace-maker* ectopic congenital. Mexiletina este administrată la un dozaj iniţial de 150-200 mg, crescut ulterior până la 150-300 mg la fiecare 8 ore, cu scopul de a reduce efectele secundare gastro-intestinale (greaţa).
   f. diverse: capsaicină, L-triptofan, nifedipin. Experimental, Capsaicina poate reduce nivelul peptidelor neurotransmiţătoare din fibrele nervoase cu diametre primare reduse – ceea ce a condus la cercetarea ei în tratamentul durerii. Capsaicina în administrare topică este utilă în tratamentul nevralgiei postherpetice cu rezultate bune la circa 1/3 din pacienţi (22).
   g. medicaţie pentru durerea osoasă: bisfosfonaţi (Pamidronat), calcitonină, nitrat de calciu, Stronţiu[89]

Tabelul 3. Medicaţie adjuvantă în dureri specifice

Durere asociată cu depresie Durere zoosteriană, neuropatii, disestezii	Antidepresive: Fluxetine, Aminotriptyline, Clomipramine, Imipramine 25-75 mg Posibil combinat cu Haloperidol
Durere în compresii nervoase	Steroizi: Dexametazon 4mg în administrări multiple
Osteoalgie	AINS: Diclofenac
Durere intermitentă fulgurantă	Antiepileptice: Carbamazepină 2 X 200 mg, până la 800 mg sau Acid valproic 3 x 300 mg, maxim 4 x 600 mg; Pregabalin (*Lyrica*®)
Dureri spastice	Miorelaxante: Baclofen 3 x 5 mg, maxim 3 x 25mg/zi

Abordarea durerii de către o echipă multidisciplinară poate fi utilă în tentativa de a controla durerea la pacienţii a căror durere nu a fost tratată până la acel moment cu succes. Analgezicele reprezintă baza tratamentului durerii dar nu reprezintă singura modalitate de tratament. Tratamentul optim poate necesita folosirea simultană a mai multor modalităţi de tratament de tip sistemic/local (intervenţi chirurgicale cu viză analgezică, radioterapie antalgică, etc).

2. Terapia non-farmacologică

Metode neurochirurgicale: rizotomia, radiculotomia, cordotomie antero-laterală şi spinio-talamică, cordotomie percutană, comisurotomie etc.

Terapia intervenţională: blocajul nervilor simpatici/neuroliză, blocajul nervilor celiaci/neuroliză, blocajul individual al nervilor/neuroliză.

Terapia psiho-socială: organizarea îngrijirii la domiciliu, asistarea psiho-socială şi religioasă a pacienţilor şi familiei.

Rolul radioterapiei în tratamentul durerii

Radioterapia este un tratament local care utilizează energia fotonilor pentru a induce leziuni leziuni ale ADN. Indicaţiile RT în controlul durerii pot fi la nivelul tumorii primare, când poate fi utilizată cu intenţie curativă (în asociere cu chimioterapia) sau palitivă, situaţie în care se administrează pe termen scurt asociată cu efecte secundare minime. RT poate fi utilizată pentru controlul bolii metastatice. Un control bun al durerii prin RT poate fi obţinută în mai mult de 50% din cazuri.

Indicaţiile RT în boala metastaică sunt: durerea osoasă (fractură, compresie medulară), metastaze cerebrale, metastaze ganglionare. În metastazele osoase, durerea este controlată cu o singură fracţie sau prin mai multe. Rata de răspuns este de 33% după o singură fracţie. Durata controlului poat fi obţinută între 11-24 de săptămâni, la 70-80% din pacienţi (23).

3. Algoritm de tratament al durerii canceroase

- Tratamentul durerii canceroase începe cu o evaluare diagnostică adresată componentelor medicale, psihologice şi sociale ale durerii; se va începe prin alcătuirea unui plan de tratament al neoplaziei şi durerii.
- Dacă tratamentul antineoplazic este eficace, durerea poate să scadă în intensitate sau să dispară şi medicaţia utilizată pentru tratamentul durerii poate fi recomandată discontinuu.
- Tratamentul durerii de intensitate uşoară/moderată va începe cu medicaţia non-opioidă singură sau în asociaţii. Dacă acest tratament este eficace, nu este necesară o altă terapie.
- Dacă durerea nu răspunde la medicaţia analgezică sau dacă efectele secundare ale medicaţiei nu sunt tolerate, terapeutul va lua în considerare schimbarea analgezicelor (ex. de la Morfină orală la Metadonă [*Sintalgon*®]), va schimba calea de administrare (ex. de la forma orală la cea subcutană), sau se va utiliza un mijloc alternativ non-farmacologic (radioterapie) pentru durerea localizată.

- La pacienţii cu stare de sedare excesivă sau confuzie mentală, utilizarea unui neurostimulant sau de Haloperidol se poate dovedi un tratament eficace contra efectelor secundare ale opioizilor în menţinerea analgeziei pacientului cu reducerea efectelor secundare concomitente. Excepţional, introducerea opioizilor intradural sau intratecal pot fi considerate dacă analgezia sistemică determină efecte secundare excesive. Dacă durerea este localizată (ex. intercostală datorată infiltrării tumorale a peretelui toracic), blocajul neurolitic este recomandat. În durerea difuză, tratamentul cu oxid nitros inhalat poate fi încercată. Abordul cognitiv-psihologic va fi integrat de la debutul tratamentului şi trebuie utilizat împreună cu cel medical şi chirurgical.

Problemele practice ale tratamentului durerii din cancer (14):

1. durerea de origine neuropatică
2. durere episodică sau incidentală (*breakthrough pain*)
3. afectarea funcţiilor cognitive sau deficitul de comunicare cu pacientul (poate minimaliza intensitatea durerii datorită dorinței de a beneficia de tratament sau poate exagera intensitatea durerii deoarece prezintă o dependență de tratamentul opioid)
4. istoric de abuz de medicaţii antalgice anterioare

Erori frecvente în tratamentul durerii cronice din cancer:

- dozaj insuficient
- evaluarea insuficientă a durerii
- doze prea mari de opiacee grad 2
- combinaţie de 2 opiacee foarte puternice (ex. Morfina cu componenţi care sunt antagonişti parţiali ai morfinei)

De reţinut!

- tratamentul durerii este un proces dinamic care necesită reevaluări periodice pentru a verifica eficacitatea terapiei şi a facilita ajustarea dozelor. Progresia bolii canceroase reclamă adesea creşterea dozelor de analgezice, iar creşterea toleranţei la opioide poate determina frecvent o scădere a duratei analgeziei
- tratamentul adecvat al efectelor secundare opioidelor este de o importanţă capitală deoarece tratamentul neadecvat al acestora se constituie într-o barieră în calea administrării analgeziei adecvate.

B. Greaţa şi vărsăturile

Greaţa este senzaţia neplăcută ce poate precede vărsătura şi asociază frecvent paloare, transpiraţii reci, salivaţie, tahicardie şi diaree. Vărsătura este definită ca acţiunea de a elimina conţinutul gastric pe gura, indusă pe cale nervoasa somatica ce include acţiuni coordonate de la nivelul tractului gastrointestinal, a diafragmului si a muschilor abdominali. Vărsătura este un act reflex şi un mecanism natural protectiv al organismu-

lui contra substanţelor toxice. În practica oncologică, majoritatea regimuirilor chimioterapice determină greţuri şi vărsături în până la 75% din pacienţi (24).

Mecanismele fiziopatologice responsabile pentru apariţa sindromului emetic şi vărsăturilor sunt incomplet cunoscute. Sunt în mod cert implicate celulele enterocromatofine de la nivelul intestinului subţire şi două structuri de la nivelul SNC – aria posttrema şi nucleul tractului solitar. Activarea acestora se realizează prin intermediul unor neurotransmiţători de tipul dopmaninei, substanţei P, colecistokininei şi receptorilor de tip 5-HT3 (5-hidroxi-triptamină). Agenţii chimioterapici stimulează aferenţele vagale fie prin toxicitate directă, fie prin stimularea celulelor enterocromatofine; neurotrasmiţătorii astfel eliberaţi sunt transportaţi la nivelul SNC unde activează cele două zone anterior menţionate (aria posttrema şi nucleul tractusului solitar) (25).

Sindromul emetic indus de chimioterapie poate fi împărţit în funcţie de momentul apariţiei în (24):

- sindrom emetic acut – apare în primele 24 de ore post-CHT, cu debut la 1-2 ore după încheierea tratamentului şi intensitate maximă la 4-6 ore
- sindrom emetic tardiv – apare după 24 de ore de la administrarea tratamentului şi poate dura până la o săptămână după acesta.
- sindrom emetic anticipativ – reflex condiţionat de tip pavlovian întâlnit la pacienţii care au antecedente de greţuri şi vărsături severe post-CHT cu control suboptimal al acestora

Intensitatea şi severitatea greţurilor şi vărsăturilor depind de (26):

- sexul pacientului – sexul feminin este asociat cu un risc crescut
- vârsta pacientului – pacienţii tineri au un risc crescut
- statusul pacientului: pacienţii cu status depreciat au un risc crescut
- antecedentele personale patologice: pacienţii cu rău de mişcare, cei cu antecedente de boli digestive inflamatorii sau anomalii metabolice
- consumul de alcool – consumatorii cronici de alcool au risc scăzut
- medicamentul antineoplazic administrat (unele chimioterapice sunt mai emetogene decât altele)
- doza de chimioterapic administrată (dozele mai mari au un risc emetogen crescut)

Chimioterapice citotoxice se clasifică în 4 grupe în funcţie de potenţialul emetogen (5):

a) potenţial înalt-emetogen, induce în >90%din cazuri emeza (cisplatin, ciclofosfamidă, dacarbazina, carmustină, mecloretamina, streptozocina).
b) cu potenţial emetogen moderat (30-90%): oxaliplatin, carboplatin, ifosfamida, doxorubicin, epirubicina, citarabina, idarubicina, irinotecan etc.
c) cu potenţial emetogen scăzut (10-30%): paclitaxel, docetaxel, topotecan, etoposid, pemetrexed, 5-fluorouracil, mytomicin, gemcitabina, etc.
d) cu potenţial emetogen minim (<10%): bleomicina, vincristina, vinblastina, vinorebina, hidroxiuree, metotrexat.

Examenul clinic se va concentra pe eliminarea altor cauze posibile ale greţurilor şi vărsăturilor şi va cuprinde în mod obligatoriu urmatoarele:

- diagnosticul diferenţial între vărsătura, expectoraţie şi regurgitaţie
- examenul de fund de ochi pentru diagnosticul edemului papilar pentru diagnosticul diferenţial cu sindromul de hipertensiune intracraniană
- examenl clinic al abdomenului
- tuşeul rectal pentru diagnosticul eventual a unor fecaloame
- se vor controla de asemenea nivelele serice de creatinina, calciu, albumina
- se va exclude prezenţa unor alte medicamente emetogene administrate concomitent: carbamazepina, digoxin

Tratament

Cea mai bună atitudine terapeutică este de a realiza profilaxia greţurile şi vărsăturilor cu doze adecvate de antiemetice, în special când se utilizează citostatice cu potenţial înalt emetogen, motiv pentru care trebuie cunoscut potenţialul emetogen al fiecărui chimioterapic (27).

Planificarea chimioterapiei la pacientii cu cancer are in vedere cateva principii de baza (8):

a) scopul principal este prevenția completă a emezei
b) pentru a scădea riscul de emeza anticipativă, dozele iniţiale de antiemetice vor fi adaptate riscului emetogen al protocolului încă de la primul ciclu de chimioterapie
c) se va avea in vedere educarea pacientului în eventualitatea apariți unui sindrom de emeza episodică (*breakthrough emesis*) şi prescrierea unei medicaţii antiemetice la domiciliu. Dacă, în ciuda tratamentului optim, emeza apare la un pacient în cursul chimioterapiei se vor avea în vedere și alte cauze precum: ocluzia intestinala, dismotilitate intestinală, alte meduîicatii concomitente (în special opioizi), perturbari metabolice (hiponatremia, hipercalcemia) și metastaze SNC.

Clase terapeutice de antiemetice (26):

a. antagoniştii receptorilor dopaminergici: metoclopramid
- doza 1-3 mg i.v. la 2h de la 2 la 6 doze.
- efecte secundare: sedare uşoară, agitaţie şi diaree. În doze mari determină efecte extra-piramidale.
- se administrează în asociaţie cu corticosteroizi, lorazepam şi dihifenhidramina

b. antagoniştiii de receptor serotoninergic (5HT3): ondansetron, granisetron, palonostron, tropisetron, dolasetron
- granisetron (Kytril) 0,01 mg (10μg)/kgc i.v. sau 1-2 mg per os în risc de emeză crescut
- palonostron (Aloxi) 0,25mg i.v. în 30 secunde în emeza acută şi tardivă
- Efectele secundare sunt: cefalee moderată, constipaţie, creşterea tranzitorie a transaminazelor.

c. antagoniştii de receptor NK-1: aprepitant, fosaprepitant (blochează substanţa P)

- aprepitant (Emend) scade emeza tardivă cu 20%.
- se administrează 3 zile consecutiv CHT împreună cu un inhibitor 5-HT3 şi dexametazonă; 125 mg per os cu 1 h înainte de chimioterapie în ziua 1, apoi 80 mg per os dimineaţa în zilele 2 şi 3 în protocoalele cu risc emetic crescut.

d. benzodiazepine: lorazepam (*Ativan*), doză de 1-2 mg IV saub sublingual la 3-6 ore în vărsăturile anticipative şi refractare

e. corticosteroizii sunt foarte eficienţi în tratamentul emezei induse de chimioterapie, fie singuri sau în asociaţie cu blocanţii de 5-HT3. Se recomandă:

- Dexametazonă 10-20mg IV doză unică sau în 2 doze
- Metilprednisolon (*Solu-Medrol*) 125 mg IV una sau 2 doze.

Alte substanţe cu efect antiemetic:

- anticolinergicele –scopolamina
- antagonişti de receptor histaminic
- canabinoizii: delta-9-tetrahidrocanabinoid (THC)
- fenotiazinele : proclorperazina, tioperazina
- haloperidol (Haldol) 0,5-1,0 mg per os la 4-12 h
- olanzapina

Intervenţii nefarmacologice: acupunctura, hipnoza, tehnici de relaxare progresivă, metode cognitive

Risc emetogen	**Administrare**
crescut (> 90%)	ziua 1- antagonist de receptor 5-HT + dexametazonă + aprepitant ziua 2, 3 - dexametazonă + aprepitant ziua 4 – dexametazonă
moderat (30%-90%)	ziua 1 - anatgonist de receptor 5-HT + dexametazonă + aprepitant ziua 2,3 - aprepitant **sau** ziua 1 palonosetron+ dexametazonă ziua 2, 3- dexametazonă
scăzut (10%-30%)	dexametaztonă **sau** antagonist de receptor 5-HT3 **sau** antagonist de receptor de dopamină
minim (<10%)	nu se administrează de rutină profilaxia

Tabel 20.4. Asocieri medicamentoase în funcţie de riscul emetogen; adaptat după (28)

C. Constipaţia

Constipaţia constă în dificultatea de a defeca sau eliminarea de materii fecale de consistenţă crescută cu scăderea frecvenţei de defecare. Constipaţia poate determina o serie de simptome secundare cum ar fi apariţia de debacluri diareice, retenţie urinară sau ocluzie intestinală.

Principalele cauze ale constipatiei la pacienţii oncologici (29) pot fi clasificate în:

1. determinate de tratament
   - constipaţia indusă de chimioterapie – cel mai frecvent, compuşii pe baza de platina şi alkaloizii de vinka
   - constipaţia indusă de antiemeticele din clasa antagoniştilor de 5-HT3 (granisetron)
   - constipaţia indusă de opioizi
   - constipaţie secundară tratamentului cu antidepresive triciclice, antihistaminice sau neuroleptice
2. determinate de cancer
   - invazia peretelui intestinal – determină îngustarea/obstrucţia lumenului
   - invazia/lezarea muşchilor implicaţi în peristaltica intestinală
   - compresia medulară
   - invazia/lezarea/compresia nervilor responsabili de controlul motilităţii intestinale
   - sindroame paraneoplazice
   - secreţia de mediatori cu efect constipant (tumori carcinoide)
   - hipercalcemia malignă
3. în asociere cu boala neoplazică, dar nu o consecinţă directă a acesteia
   - vârsta (>65 ani) – pierderea neuronilor enterici
   - sedentarismul/imobilizarea
   - aportul alimentar scăzut (anorexia)
   - vărsăturile (determină deshidratare)

Tratamentul constipaţiei constă în (8):

- Masuri generale
  - modificări în dietă: creşterea aportului alimentar, creşterea conţinutului de fibre, creşterea consumului de lichide/sucuri de fructe
  - mobilizarea pacientului. Uşurarea accesului la toaleta şi amenajarea sa (scaun de sprijinit picioarele pentru a permite contracţia mai uşoară a musculaturii abdominale)
  - se va reduce doza sau se va opri administrarea de medicamente constipante (ex. opioizii)
- Tratament medicamentos: administrarea de laxative: fibre (metilceluloza, muciloizi), lubrificatori, ulei mineral sau de parafina, săruri (sare de magneziu, sulfat de sodiu, fosfat de sodiu), agenţi osmotici (lactuloza, sorbitol, manitol)

Clasificarea laxativelor (30)

- formatoare de bolus fecal (necesită ingerarea de cantităţi crescute de apă): metilceluloza 3-4g/zi
- lubrefiante: ulei de parafină 10ml/zi, acţiune 1-3 zile
- osmotice: lactuloza, sorbitol, manitol, 15mg/zi x 2/zi, cu efect în 1-2 zile; hidroxid sau sulfat de magneziu, 2-4 g/zi; sulfat de magneziu este intens purgativ.
- stimulatoare ale peristaltismului: Senna 15mg/zi, doza iniţială; Danton 50mg/zi, doza imiţială, bisacodil 5mg seara, doza iniţială, acţiune 6-12 ore;
- de înmuiere: docusat sodic 300mg/zi, acţiune 1-3 zile;

Laxative cu administrare rectală:

- *lubrefiante*: clisme cu ulei de masline sau arahide;
- *osmotice*: supozitoare cu glicerină, clisme cu sorbitol
- *surfactante*: clisme cu fosfat de sodiu (pot determina hipocalcemie şi hiperfosfatemie);
- *polifenolice*: supozitoare cu bisacodil, acţiune 15-60 minute,

Tratamentul constipaţiei induse de opioizi:

- pacientul va fi chestionat asupra orarului său de defecare
- tuşeul rectal este obligatoriu (excluderea fecaloamelor)
- la prima administrare de opioid se va administra un laxativ in scop profilactic. În funcţie de rezultate, doza se va ajusta la câteva zile. Dacă este necesar se pot administra şi supozitoare sau o clisma cu soluţie fosfat, repetată în ziua următoare.
- dacă laxativul administrat de primă intenţie nu are efect, se va reduce doza la jumatate si se va asocia un laxativ osmotic.
- dacă laxativul determină crampe abdominale, doza zilnică va fi divizata in doze mai mici luate în cursul unei zile
- la pacienţii cu sindrom de intestin iritabil se va prefera administrarea de lactuloză
- în cazul prezenţei fecaloamelor intratabile se va proceda la eliminarea manuala
- o treime din pacienţi continuă să prezinte simptome rectale în ciuda tratamentului medical (paraplegici, bătrâni, debilitaţi).

D. Tulburările la nivelul cavităţii orale secundare tratamentului antineoplazic

1. Mucozita

Reprezintă orice leziune inflamatorie şi/sau ulcerativă a tractului oral şi/sau gastro-intestinal. Deşi poate apărea în contextul imunodeficienţei sau a infecţiilor, este o complicaţie frecventă după chimo- şi radioterapie. Incidenţa generală după chimioterapie este de peste 20%, dar variază în funcţie de agenţii chimioterapici utilizaţi (31). Prevenţia şi terapia mucozitei orale este o strategie importantă deoarece poate face dificilă ingestia lichidelor, nutriţiei şi medicaţiei.

Caracteristici (5):

- severitatea este dependentă de doză şi specifică tratamentului.
- debuteză în zilele 5-7 după iniţierea chimioterapiei, prin eritem, mucoasa bucală, suprafaţa limbii şi a vălului palatin. Simptomele progresează până la descuamaţia generalizată atingând un maxim în zilele 11 şi 14
- mai mult de 90% din ulceraţii se localizează pe mucoasa necheratinizată
- după chimioterapie, mucozita durează câteva zile până 2-3 săptămâni

La pacienţii oncologici, mucozita este determinată cel mai frecvent de citostatice (antimetaboliţii: metotrexat şi 5-fluorouracil) şi de terapiile moleculare ţintite (erlotinib, cetuximab, panitumumab).

Prevenţia mucozitei orale (32):

- măsuri generale: igiena orală riguroasă, modificări în dietă
- apă de gură pe bază de benzidamină
- crioterapia orală: sugerea de cuburi de gheaţă în timpul administrării chimioterapiei. Acest tratament produce o vasoconstricţie temporară care scade doza de 5-fluorouracil la nivelul mucoasei orale
- terapie laser de intensitate mică (2 J/cm2)
- palifermin, un factor de creştere al keratinocitelor este singurul factor de ceştere în prezent aprobat de către FDA în prevenţia mucozitei

Terapia mucozitei orale:

Tratamentul specific consta în:

- tratamentul gurii uscate
- modificarea medicatiei: stoparea sau reducerea dozelor de anticolinergice
- tratamentul candidozei
- tratamentul ulcerelor aftoase*

Tratamentul simptomatic constă în (33):

- terapie antalgică cu morfină/fentanyl transdermic/apă de gură cu morfină/ doxepină
- gel cu lidocaina 2% aplicat pe mucoasa bucala inainte de mese si la nevoie.
- gargara cu benzidamina, un antiimflamator nesteroidian cu actiune anestezica uşoară locala, care este absorbit prin piele si mucoasa bucala.
- cocktail pentru stomatita indicat de National Cancer Institute, ce contine parti egale de lidocaina gel 2%, soluţie de difenhidramina (12,5 mg/ 5 ml) şi Maalox (antiacid). Amestecul se tine in gura timp de aproximativ 2 minute dupa care se elimina.

*Ulcerele aftoase pot avea o cauza autoimună sau pot fi provocate de infectii oportuniste. Terapia consta in administrarea de antibiotice si antiseptice sau supresori ai raspunsului imun:

- clătirea gurii cu câte 10 ml de soluţie de gluconat de clorhexidina 0,2%

- adminstrarea de suspensie de tetraciclină 250 mg de trei ori pe zi, timp de trei zile
- pastile de 2,5 mg de hidrocortizon, administrate de patru ori pe zi
- pasta dentara cu triamcinolon 0,1%. Se aplica intr-un strat subtire la nivelul ulceraţiilor de doua pana la patru ori pe zi

2. Xerostomia (gura uscată)

Principalele cauze ale xerostomiei sunt:

- secreţia salivară scazută
- evaporarea crescută a lichidului salivar (respiraţie pe gură, febră)
- afectarea mucoasei bucale de diverse cauze:

- cancer:	eroziuni al mucoasei bucale
	invazia tumorală a glandelor salivare
	litiaza salivară prin hipercalcemie neoplazică
- tratament:	postradioterapie locală
	după intervenţii chirurgicale radicale locale
	stomatita pe fundal neutropenic
	medicamente: anticolinergice, opioizi, diuretice
	oxigen insuficient umidifiat
- alte cauze:	tulburari psihice: anxietate, depresie
	deshidratare
	infectii (candidoza, parotidita)
	diabet zaharat necontrolat
	afectare autoimuna a glandelor salivare
	amiloidoza, sarcoidoză

Prevenţia xerosomiei la pacienţii oncologici (34):

- planificarea meticuloasă a radioterapiei pentru a evita, pe cât posibil, iradierea parotidei şi glandei submandibulare
- transplantarea uneia din glandele submandibulare la nivelul spaţiului submentonier (în afara zonei de iradiere)
- administrarea de amifostină pe parcursul radioterapiei (controversată)
- administrarea de pilocarpină pe parcursul radioterapiei (controversată)
- Tratamentul xerostomiei:
- înghiţirea repetată a apei reci sau apei minerale (sifon). Apă carbonatată se poate amesteca în diferite proportii cu apa plată după gustul pacientului, pentru a scadea gradul de sifonare şi în acelasi timp pentru a-şi pastra calitatea de a stimula secreţia salivară.
- înlocuirea medicamenetelor care produc o scadere marcata a secretie salivare cu altele, cu efecte secundare mai reduse (35). De exemplu, Amitriptilina se poate înlocui cu Desipramina care este mai puţin anticolinergică. De asemenea, Haloperidolul poate înlocui Proclorperazina sau Clorpromazina

- evitarea factorilor de mediu ce contribuie la xerostomie: alcoolul, tutunul, cafeaua
- efectuarea de spălături bucale la fiecare doua ore. Se pot folosi soluţii obţinute prin dizolvarea in 100 ml de apa a unor tablete speciale pentru spalaturi bucale care conţin esenţă de mentă, timol şi acid metilsalicilic.
- administrarea de alimente sialogoge pentru stimularea funcţiei salivare reziduale: ananas, suc de lămâie, gumă de mestecat fără zahăr, fructe şi leguume
- medicamente cu efect sialogog: vitamina C, pilocarpină*, neostigmină, iodură de potasiu

**Pilocarpina* este un agent parasimpaticomimetic, predominant muscarinic, cu uşoara activitate beta- adrenergica ce stimuleaza secretia glandelor salivare exocrine, inclusiv postradioterapie, cu creşterea concentraţiei de mucină, care protejează mucoasa bucală impotriva traumatismelor accidentale si a uscarii. Este eficace la 50% din pacienti. Se incepe administrarea cu doze de 2,5- 5 mg x 3 ori /zi ajungand pana la 10 mg x 3 ori /zi. Este contraindicata in obstructia intestinală, astm, BPOC. Ca efecte secundare enumeram transpiratiile, greaţă, flush, creşterea frecvenţei micţiunilor, colici intestinale, senzaţie de slăbiciune.

In cazurile rebele la tratamentul mentionat anterior se ajunge la utilizarea de saliva artificială (36). Se folosesc pastile care conţin *Acacia* sau Acid malic (Salivix) sau gel pe baza de *hidroxietilceluloza* (Orallbalance). În absenţa acestor preparate se poate utiliza un amestec de 10 grame de metilceluloza cu 0,2 ml esenţă de lămâie, dizolvată într-ul litru de apa, adminstrat cu picuratorul, câte 1 ml la fiecare ora.

3. Candidoza orală

Candidoza orală este o infecţie oportunistă determinată de *Candida albicans* care se manifestă în general prin apariţia unor plăci albicioase - fine si discrete la nivelul mucoasei bucale şi groase şi confluente la nivelul limbii (37). Candidoza nu este o entitate clinică unică ci, mai degrabă, un spectru de entităţi care variază de la candidoza pseudomembranoasă la cheilita angulară şi candidoza eritematoasă; din acest motiv, aspectul clinic este heterogen – unii pacienţi pot fi asimptomatici, în timp ce la alţii limba poate fi roşie, uscată, netedă şi dureroasă sau pot apărea plăcile albicioase descrise anterior (38).

Există o serie de factori predispozanţi, cel mai frecvent legaţi de pierderea integrităţii la nivelul mucosei bucale sau de scăderea imunităţii locale şi generale (39). Astfel, principalii factori de risc sunt:

- factori locali:
  - hiposalivaţie
  - fumat
  - utilizarea de antibiotice cu spectru larg
  - corticoterapia
  - radioterapia la nivelul cavităţii orale sau glandelor salivare

- factori sistemici:
  - vârste extreme (foarte tineri sau foarte vârstnici)
  - malnutriţie
  - chimioterapie în curs
  - anomalii la nivelul limfocitelor T (HIV, leucemii, cancer, limfoame)
  - anomalii ale leucocitelor (diabet zaharat, tratament imunosupresor)
  - anemia

Tratamentul este specific si consta in administrarea de antifungice (15), alături de păstrarea unei igiene orale:

- tratament local:
  - Nistatin de 2-4 ori pe zi suspensie 1-5 ml sau miconazol gel. Majoritatea pacienţilor raspund la un astfel de tratament cu durata de aproximativ 10 zile.
  - Miconazol gel (125 mg/ 5 ml), adminstrat de patru ori pe zi cu lingurita. Pacientul aplica cu limba gelul pe mucoasa bucala.
- tratament sistemic cu:
  - Ketoconazol, 1 tableta de 200 de mg pe zi, timp de 5 zile
  - Fluconazol, capsule de 150 mg
- infecţiile rezistente la fluconazol pot fi tratate cu voriconazol sau itraconazol

4. Modificările gustului

Aproape 50% din pacienţii cu cancer avansat acuza alterari de gust, fără relaţie cu tumora primara, cue alte simptome digestive sau de prognosticul pacientului (30). Clinic, pacientul poate acuza o scadere generala a sensibilitatii gustative (hipogezie, agezie) sau o modificare in sensul scaderii sau al creşterii, a unei din cele patru tipuri de sensibilitate gustativă. Disgeuzia poate apărea ca o complicaţie a oricărui cancer, însă este mai frecvent întâlnită în cancerele ORL, cancerul mamar, cancerele tractului gastro-instestinal şi cancerul bronho-pulmonar (40).

Principalele cauze includ:

- scăderea sensibilitatii papilelor gustative
- scăderea numarului de papile gustative
- afectarea de natură toxică a papilelor gustative
- deficit nutritional
- administrarea unor medicamente ce determina alterari de gust:
  - Fenitoina: scade sensibilitatea gustativa
  - Insulina adminstrata în cantităţi mari scade sensibilitatea in registrul dulce si sarat
  - Lidocaina scade sensibilitatea gustativa pentru dulce si sarat
  - Benzocaina creste sensibilitatea pentru gustul acid

- 5-Fluorouracilul alterează sensibilitatea gustativa pentru amar si acid
- Doxorubicina, Flurazepamul, Levodopa determină aparitia gustului metalic,
- Litiul dă senzatia că produsele lactate au gust rânced, impiedică consumul ţelinei

Tratamentul constă într-o serie de măsuri cu caracter general (41):

- îmbunătăţirea igienei bucale si dentare
- tratamentul candidozei orale atunci când este prezentă
- administrarea de antifungice şi antibiotice (controversată)
- apă de gură cu clorhexidină (în special pentru disgeuzii pentru sărat sau amar)
- reducerea dozei/întreruperea agentului chimioterapic în cazuri severe
- asigurarea unei contităţi corespunzătoare de salivă în cavitatea orală (tratamentul xerostomiei)
- modificări ale dietei:
  - consumul unor alimente cu gust puternic
  - modificarea dupa gust a continutului de zahar al alimentelor
  - reducerea cantitatii de uree din dieta prin consumul de carne alba, oua, produse lactate
  - mascarea gustului amar al alimentelor care contin uree prin adaugarea de vin sau bere la supe sau sosuri, consum de carne sărată, utilizarea unor condimente, consumul mancarii la temperatura camerei sau mai scazuta, consum crecut de lichide

5. Dispneea

Dispneea este senzaţia subiectivă şi neplacută de lipsă de aer; în oncologie, reprezintă unul din simptomele cele mai frecvente, cu incidenţă crescută, de până la 70%, în stările terminale (42). Volumul respiraţiei este determinat de stimuli chimici aflati in torentul circulator, iar tipul de respiratie de stimuli mecanici de la nivelul plămânilor, ce descarcă impulsuri nervoase de-a lungul nervilor vagi. Functia respiratorie este modulata de mai mulţi parametri printre care se numara starea de trezire, anxietatea, frica, mania, febra, modificările de volum şi tensiune ale plămânilor, acidoza, hipercapnia, hipoxia. Fiziopatologic, dispneea poate fi o consecinţă a creşterii efortului respirator (obstrucţia căilor aeriene), a scăderii forţei muşchilor implicaţi în respiraţie, a creşterii necesarului de oxigen (febră) sau a restricţiei parenchimului pulmonar (fibroză). La pacienţii oncologici, acestor cauze li se adaugă şi efectul sistemic al cancerului asupra organismului – până la un sfert din aceştia relatează dispnee fără identificarea unei cauze locale cardio-pulmonare (43).

Din punct de vedere clinic, dispneea este asociată frecvent cu tahipneea (creşterea frecvenţei respiratorii) care conduce la o creştere a volumului rezidual pulmonar şi la scăderea a ventilaţiei alveolare. Unii pacienţi cu dispnee de efort pot experimenta atacuri de panică. Acestea apar de regulă în timpul efectuării unor activităţi precum

urcatul scărilor. Expresia clinică constă în dispnee, senzaţie de moarte iminentă, anxietate, simptome care duc la creşterea ratei respiratorii şi deci la o agravare a dispneei. Astfel, pacientul intra într-un cerc vicios cu agravarea rapidă şi potenţial letală a starii sale generale.

Principii de tratament:

1. Calmarea anxietăţii pacientului
2. Identificarea şi abordarea terapeutică a cauzelor organice de dispnee, spre exemplu:
   - antibiotice pentru infecţiile respiratorii
   - bronhodilatatoare pentru BPOC, astm bronşic
   - corticoterapie pentru obstrucţii la nivelul arborelui bronşic sau prezenţa limfangitei carcinomatoase
   - toracocenteză, pleurodeză pentru pleurezie
   - administrarea de concentrat eritrocitar pentru anemie
   - tratarea insuficienţei cardiace decompensate
3. Tratament non-farmacologic (30):
   - asigurarea unui mediu liniştit, fără zgomote
   - prezenţa altor oameni in preajma bolnavului
   - aerisirea camerei
   - exerciţii de respiratie
   - administrare de oxigen dacă este necesar
   - terapii de relaxare
   - terapii complementare: masaj, vizualizare, acupunctura, hipnoza
   - modificarea stilului de viaţă: majoritatea activitatilor se vor face in pozitie sezand, pacientul va fi ajutat în efectuarea ctivitatilor zilnice, dormitorul va fi amenajat la parter, etc.
4. Tratamentul farmacologic
   - bronhodilatatoarele pot fi eficiente - salbutamolul creşte contracţia voluntara a muşchilor;
   - morfina ameliorează senzația de dispnee; doza de morfină administrată pentru durere se va mări cu 50%; dacă morfina nu a fost administrată încă se va începe cu o administrare orală de 5-6 mg la 4 ore;
   - la pacientul cu anxietate crescuta se va administra diazepam 5-10 mg seara la culcare
   - canabinoizii sunt utilizati la pacientii cu dispnee severă, în pericol de a dezvolta insuficiența respiratorie hipercapnica în cazul administrării de opioizi sau benzodiazepine.
   - în caz de dispnee de repaos sau de dispnee severă acută se va recurge la administrare de oxigen 4 litri pe minut.

6. Ascita malignă

Ascita reprezintă acumularea de lichid la nivelul cavităţii abdominale şi este o cauză frecventă de disconfort la pacienţii cu cancere avansate. La examenul fizic, semnele care susţin prezenţa ascitei sunt: distensia abdominală, durerea sau disconfortul abdominal, imposibilitatea de a sta ridicat, saţietate precoce, dispepsie, reflux gastro-esofagian greaţa si vărsături, edeme la nivelul membrelor inferioare, dispnee (15).

Când diagnosticul de ascită a fost confirmat, este necesară analiza lichidului de ascită obţinut prin paracenteză care poate ajuta în precizarea cauzei. Lichidul va fi examinat pentru: culoare, citologie, concentraţia totală proteică (44). Deşi datele de laborator sunt variabile, următoarele date sugerează natura malignă a lichidului: aspect hemoragic, citologie malignă, absenţa neutrofilelor, concentraţia totală a proteinelor <2,5g/dl.

Ascita este asociată în general cu prezenţa metastazelor peritoneale. Infiltraţia tumorală blocheaza limfaticele subfrenice iar blocajul limfatic, asociat cu creşterea permeabilităţii peritoneale, hiperaldosteronismul (secundar scăderii volumului lichidului extracelular) şi hipoalbuminemia secundară metastazelor hepatice, duc la apariţia ascitei.

Tratament (5):

- paracentezele terapeutice pot determina ameliorări simptomatice cu morbiditate şi mortalitate minimă. Paracenteza poate reprezenta unica modalitate eficace la pacienţii cu ascită malignă şi alină suferinţa mai rapid decât diuretricele! Până la 5 litri de lichid de ascită poate fi evacuat prin paracenteză la o singură şedinţă. Evacuarea se poate face printr-o canulă i.v. sau printr-un cateter suprapubian. Pacienţii prezintă o ameliorare a starii generale chiar după evacuarea a numai 2 litri de lichid. Dacă diureticele nu reuşesc să controleze ascita, paracenteza poate fi repetată!
- diureticele pot fi o modalitate terapeutică utilă. Spironolactona este diureticul de considerat iniţial (doza de 25-50mg, dimineaţa), asociată cu furosemid după debutul tratamentului cu spironolactonă. La 2/3 din pacienţi, ascita este controlata cu succes prin administrarea de Spironolactonă în doze zilnice de 25-50mg dimineaţa, până la de până la 300 mg/zi. In momentul obţinerii unui efect favorabil, doza diureticului de ansa va fi redusa.
- la pacienții cu stare generală bună, dar care nu pot suporta tratamentul diuretic se poate încerca realizarea unui şunt peritoneovenos. Această intervenție nu este indicată în ascitele maligne. Aceasta determină o îmbunatățire a stării pacientului dar de scurtă durată (de numai câteva saptamani sau luni.

7. Starea terminală

În ciuda progreselor înregistrate în ultimii ani, cancerul rămâne una din principalele cauze de deces la nivel mondial (12). Când boala malignă atinge stadiul terminal, scopul tratamentului încetează să mai fie vindecarea sau prelungirea supravieţuirii. Clinicienii trebuie să recunoască activ starea terminală în evoluţia pacientului cu cancer, în special deoarece studiile sugerează că terapia stării terminale este cel mai

frecvent suboptimală (45). Diagnosticul este sugerat de deteriorarea continuă a stării generale, letargie, scăderea stării de conştienţă, somnolenţă, confuzie, mişcări spontane reduse şi modificări respiratorii. Principalul obiectiv este tratamentul simptomatic, combaterea suferinţei, ameliorarea calităţii vieţii, atât a pacientului cât şi a familiei sale. Aceasta presupune acţiuni în 6 direcţii: fizic, emoţional, interpersonal, cognitiv, comportamental şi spiritual (46).

În ultimele zile ale vieţii, înaintea morţii, un număr mare de pacienţi prezintă una sau mai multe din următoarele simptome:

- oboseală sau durere (70%)
- nelinişte / agitaţie / delir sau respiraţie zgomotoasă sau umedă (60%)
- incontinenţă sau retenţie urinară (50%)
- dispnee (20%)
- greţuri şi vărsături (10%)

Îngrijirile stării terminale sunt multilaterale, dar se concentrează pe controlul medical al simptomelor fizice şi constă în:

- Necesitatea obţinerii calmării optime a durerii
- Necesitatea combaterii altor simptome cauzatoare de disconfort şi suferinţă
- Îngrijirile se vor aplica de către medici şi personal sanitar antrenat care manifestă o atitudine pozitivă pentru îngrijirea paliativă
- Respectul pentru dorinţele pacientului
- Realizarea unei relaţii de încredere şi comunicare deschisă între medic–pacient–familie, ce permite depăşirea anxietăţii şi pregăteşte familia şi pacientul pentru deces.

Particularităţile îngrijirii pacienţilor în stare terminală

Pacienţi în stadiul terminal prezintă simptome şi semne similare celor discutate în subcapitolele anterioare. In această situaţie, însă, accentul nu se mai pune pe realizarea unui tratament agresiv sau pe controlul simptomelor în timpul tratamentului (vezi greţurile şi vărsăturile de la pacienţii în curs de chimioterapie), ci pe asigurarea confortului şi limitarea intervenţiilor agresive şi/sau neplăcute pentru pacient (15).

Pentru majoritatea problemelor pacienţilor în stadiu terminal, atitudinea este utilizarea unui număr limitat de medicamente administrate pe cale rectală, transdermică sau, numai dacă este absolut necesar, pe cale parenterală. Atâta timp cât calea de administrare orală este menţinută se recomandă utilizarea acesteia. Când înghiţitul alimentelor nu mai este posibil, sau absorbţia gastro-intestinală este incertă, se va căuta o cale alternativă (transdermală, sublinguală, subcutană sau rectală/vaginală). Administrarea sedativelor şi altor medicaţii esenţiale se poate efectua intravenos numai dacă această cale de acces este imediat accesibilă. Pentru a scădea numărul de medicamente administrate, se recomandă intreruperea medicaţiei pentru boli asociate: antihipertensive, diuretice, hipoglicemiante, antibiotice, laxative, antiaritmice, preparate de fier, vitamine, hormoni,

cardiotonice. Scopul principal este utilizarea a cât mai puţine mijloace invazive posibil, pentru a obţine beneficiul maxim.

Durerea continuă să rămână simptomul dominant, care determină anxietate, agitaţie şi este deseori tratat suboptimal la pacienţii cu cancer în stadii terminale. Durerea prezintă numeroase dimensiuni şi este adesea descrisă ca „durere totală" în această situaţie (47).

Tratarea durerii în stadiile terminale presupune:

- reevaluarea permanentă a medicaţiei şi modificarea acesteia indiferent de doze, până la obţinerea analgeziei (nu există doză maximă pentru tratamentul cu morfină)
- morfina este opioidul de elecţie şi dozele administrate vor fi crescute până la calmarea totală a durerii; doza optimă este aceea care contribuie la calmarea completă a durerii cu cele mai reduse efecte secundare.

Agitaţia fizică poate apare la pacientul în stare terminală. Terapeutul trebuie să se asigure că agitaţia nu este rezultatul durerii, retenţei de urină sau constipaţiei. Tratamentul agitaţiei presupune administrarea unei doze constante de benzodiazepine cu durată lungă de acţiune. Pentru sedarea paliativă se recomandă: ***midazolan***, iniţial în perfuzie 0,4mg/h până la 0,8mg/h (variind de la 200mg/h la 102 mg/h) sau ***tiopenta***l în perfuuzie cu rată iniţială de 20mg/h (de la 160mg/h la 440mg/h). Benzodiazepinele pot precipita un delir sever şi, ca urmare trebuie administrate cu prudenţă cu monitorizare atentă.

Alte simptome - vor fi tratate pe măsură ce survin, ţinând cont permanent că principalul scop este promovarea confortului pacientului şi nu ameliorarea supravieţuirii (vindecarea).

- simptomele trebuie evaluate şi tratate rapid
- intervenţiile optime asupra tuturor simptomelor vor fi cele care prezintă un impact minim asupra calităţii vieţii.
- se contraindică unele măsuri ale medicinei tradiţionale, analizele de laborator şi explorările inutile, ca şi monitorizarea permanentă a semnelor vitale, care nu sunt neapărat necesare şi scad confortul pacientului.

Hidratarea şi nutriţia reprezintă unul dintre cele mai provocatoare aspecte ale îngrijirii stărilor terminale la pacienţii cu cancere. Un stadiu firesc al stării terminale este refuzul pacientului de a mânca şi a bea. Deşi pierderea poftei de mâncare este un proces anterior, cu durată de zile şi săptămâni la pacientul cu cancer, în momentul instalării stării terminale refuzul alimentelor şi lichidelor este total. În acest moment terapeutul, la cererea familiei, tinde să instituie măsuri de hidratare I.V. sau să instaleze o sondă de nutriţie enterală.

Pacienţii în stadiu terminal nu necesită suport nutritiv agresiv prin aceste mijloace. Nutritia parenterala totala este contraindicată şi, daca familia o cere insistent, se va prefera o perfuzie lenta (hipodermocliza) cu avantajul de a combate deshidratarea

care apare la pacientii muribunzi. Aceste măsuri nu prelungesc supravieţuirea, nu ameliorează starea de nutriţie sau pierderea ponderală şi nu fac pacientul să se simtă mai puternic. Sonda de alimentaţie şi perfuziile I.V. au ca efect creşterea distanţei emoţionale între pacient şi familie, cresc senzaţia de greaţa şi uneori riscul de aspiraţie. Foamea este rareori o sursă de disconfort. Unele date din literatură sugerează că reducerea consumului de alimente provoacă o stare de euforie asemănătoare cu cea a unei persoane sănătoase.

Hidratarea prin metode artificiale determină disconfort şi se va utiliza numai când pacientul se plânge de sete şi nu este capabil să bea. Deshidratarea în starea terminală scade secreţiile pulmonare şi creşte dispneea, scade debitul urinar cu diminuarea incontinenţei şi minimalizarea posibilităţii de vomisment.

Modificarea statusului mental la pacientul terminal

În preajma morţii pacientul pare că intră într-o altă dimensiune, manifestată prin modificarea stării de conştienţă de scurtă durată şi tranzitorie ce precede pierderea totală de conştienţă finală. Această stare se poate manifesta prin agitaţie fizică, mâhnire, suferinţă profundă, până la punctul când pacientul doreşte să coboare din pat; dacă agitaţia se prelungeşte pacientul manifestă dispnee şi trebuie administrată o sedare adecvată. În acest moment familia trebuie avertizată prin discuţii cu tact, pentru a înţelege că această stare este un eveniment final, componentă a bolii – probabil datorată hipoxiei profunde – ce necesită sedare, şi nu un semn de suferinţă emoţională sau un semn de refuz al morţii.

Asistenţa familială înaintea morţii

Familia necesită un contact şi o comunicare strânse cu medicul şi personalul medical de îngrijire, atunci când sfârşitul pacientului este aproape. Terapeuţii trebuie să îndrume membrii familiei prin momentul dificil pe care aceştia îl parcurg, cu empatie şi înţelepciunea experienţei. Fiecare experienţă de moarte este unică, individualizată în funcţie de ataşamentul faţă de persoana care moare, şi poate afecta comportamentul personalului medical de îngrijire (30).

O întrebare care frecventă pe care o pune familia este: *”Cât timp mai are de trăit pacientul?”*. Răspunsul cel mai bun la această cerere este explicarea în termeni simpli a semnificaţiei fiecărui semn care apare: modificările respiratorii, modificarea culorii pielii, slăbirea pulsului, starea de somnolenţă etc. Aceste explicaţii pot ajuta şi ghida familia în decizia asupra timpului de petrecut împreună cu pacientul şi a dorinţei de a-şi lua rămas-bun.

8. Terapiile alternative în cancer

Utilizarea remediilor complementare şi medicinei alternative reprezintă o decizie frecventă la pacienţii oncologici – până la 75% din aceştia vor folosi cel putin un remediu naturist pe parcursul evoluţiei bolii (48). Uneori, o parte din pacienţii cu cancer decid chiar să abandoneze tratamentul medical optând pentru remedii „naturiste” fără rezultate probate ştiinţific precum: diete naturiste, remedii pe bază de plante, medicaţii homeopatice, suplimente multi-vitaminice, etc. Toate urmăresc un efect de „cura miraculoasă”. Uneori, pacienţii îşi administrează aceste tratamente în

asociaţie cu tratamentele convenţionale. Termenul de „cură miraculoasă” (sinonime: terapie alternativă, cură neortodoxă, naturistă, neprobată ştiinţific, discutabilă, non-tradiţională, complementară, holistică, etc) este cel pe care medicina oficială în general şi oncologia în particular îl rezervă practicării metodelor terapeutice care nu răspund în mod precis şi punctual la următoarele criterii de validare clinică (15):

- tratamentul trebuie să-şi demonstreze efectele terapeutice pe un număr semnificativ de pacienţi cu tumori maligne documentate histologic;
- evaluarea eficacităţii terapeutice trebuie măsurată la intervale de timp prestabilite;
- rezultatele trebuie publicate în reviste ştiinţifice acreditate (evaluarea rezultatelor de către un comitet de experţi şi peer rewier);
- rezultatele trebuie să fie reproductibile de către alţi cercetători;
- documentaţia clinică (teste de laborator, probe histologice, imagistice, etc) trebuie să fie disponibile pentru verificare;
- eficacitatea terapeutică trebuie validată de studiile clinice de fază III (cu un braţ cu pacienţi netrataţi comparat cu un altul cu pacienţii trataţi convenţional);

Pacienţii de acest tip sunt de obicei anxioşi, speriaţi şi privesc doctorii ca membrii unei conspiraţii care refuză orice tratament alternativ tratamentului alopat. Aceşti pacienţi au idei preconcepute despre cauzele cancerului, crezând de exemplu că boală a fost determinată de un anumit stil de viaţă, dietă, stresul psihologic sau poluare.

Sunt mai multe argumente împotriva acestui tip de tratamente:

- nu există dovezi că aceste remedii sunt eficace. Nu sunt prezentate date cu privire la activitatea antitumorală (mecanismul de acţiune), fără evaluarea rezultatelor, nici o evaluare independentă a datelor, sau analiza critică a acestora. Sunt prezentate cazuri anecdotice cu vindecări miraculoase!
- unele dintre aceste cure au efect negativ, pot determina deteriorarea calităţii vieţii (daune fizice).
- De exemplu, cura cu Laertril (amigdalină) a fost identificată fără beneficii (49) şi chiar ca determinând efecte secundare semnificative, iar dozele mari de vitamina A, oferite ca supliment de dietă cu efect anticarcinogen au fost demonstrate ca fiind cancerigene. Mai mult, o serie de plante din care se prepară ceaiuri, spre exemplu extractul de vâsc alb şi ierburile chinezeşti utilizate ca anticanceroas, au potenţial nefro- şi hepatotoxic, în special în administrare concomitentă cu chimioterapia.
- pacientul poate amâna tratamentul convenţional, cu consecinţe negative mai ales în cazul tumorilor potenţial curabile („întârzâieri fatale”).
- tratamentele alternative sunt adesea foarte scumpe şi pacienţii cheltuiesc mulţi bani pentru tratamente ineficace (daune fiscale)
- pot interfera cu tratamentele eficace - suprapunerea între terapia convenţională şi terapia alternativă poate diminua eficacitatea celei dintâi

- daune economice pentru societate - cheltuirea de rersurse publice pentru a verifica eficacitatea unor cure alternative, resurse altfel utilizatbile pentru nevoi de sănătate mai adecvate
- pot crea conflicte în familie

În S.U.A., se acceptă termenul de „medicina complementară şi alternativă" (CAM) definită de National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCCAM) ca „*un grup de diverse sisteme, practici şi produse medicale care nu sunt normal considerate ca aparţinând medicinei convenţionale"*.

Recent, s-a impus de uz curent termenul de ***medicina integrativa*** care se definește ca acea practică a medicinii care reafirmă importanța relației dintre medicul terapeut și pacient şi care se concentrează pe pacient în totalitate – acesta este informat prin dovezi și face uz de toate modalitățile terapeutice adecvate, furnizori și discipline pentru a obține o stare de sănătate optimă și vindecarea (definţia *The Consortium of Academic Health Center for Integrative Medcine)* (50).

Medicina integrativă se clasifică în cinci categorii sau domenii (5):

- sisteme medicale alternative (ex. mediciina chimeză tradiţională, medicina Ayunvedică, etc)
- intervenţii pentru minte şi corp (meditaţii, rugăciuni, yoga)
- terapii bazate pe biologie (ierburi, suplimente, diete speciale)
- manipulări corporale (chiropractici, masaje)
- terapii energetice (Qi gong, Reiki, magnetice)

Tratamente precum: aromaterapia, masajul, reflexoterapia şi acopunctura sunt exemple de terapie integrativă suportivă cu valoare pentru unii pacienţi.

Rezumat

Îngrijirea paliativă este tratamentul administrat pentru a ameliora calitatea vieţii pacienţilor şi familiilor acestora care se confruntă cu problemele asociate tratamentelor bolii, pentru prevenţia şi alinarea suferinţei. Domeniile îngrijirilor paliative vizează patru dimensiuni: *fizic, psihologic* (emoţional), *social* (relaţional şi logistic) şi *spiritual/existenţial*. Scopurile tratamentelor paliative sunt: controlul simptomelor şi maximalizarea calităţii vieţii.

Durerea reprezintă un simptom frecvent (70%) în fazele avansate ale bolii canceroase. Controlul durerii este o prioritate la pacienţii cu cancer fie că sunt trataţi curativ sau paliativ.Tratamentull durerii se face conform „scalei durerii" OMS utilizând medicaţii opioide şi non –opioide.

Greţurile şi vărsăturile survin în 70% din cancerele avansate; sughiţul, constipaţia, diareea, anorexia şi caşexia, simptomele respiratorii, tusea, pruritul, limfedemul, simptomele psihologice (anxeietate, depresie, frică) sunt alte simptome care necesită un tratament adecvat.

Starea terminală necesită îngrijiri speciale şi o atenţie sporită acordată pacientului; aceasta se realizează prin limitarea terapiilor şi investigaţiilor agresive şi prin susţinerea constantă a pacientului şi familiei sale.

Medicina complementară şi alternativă" (CAM) este definită „un grup de diverse sisteme, practici şi produse medicale care nu sunt normal considerate ca aparţinând medicinei convenţionale".

Medicina integrativă care se definește ca acea practică a medicinii care reafirmă importanța relației dintre medicul terapeut și pacient care se concentrează pe pacient în totalitate, informat prin dovezi și face uz de toate modalitățile terapeutice adecvate, furnizori și discipline pentru a obține o stare de sănătate optimă și vindecarea.

Bibliografie:

1. WHO | WHO Definition of Palliative Care. WHO. World Health Organization; 2012.
2. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. Res Dev Disabil. 1995;16(1):51–74.
3. Revicki DA, Kaplan RM. Relationship between psychometric and utility-based approaches to the measurement of health-related quality of life. Qual Life Res. 1993 Dec;2(6):477–87.
4. Bonica JJ. The need of a taxonomy. Pain. 1979 Jun;6(3):247–8.
5. DeVita VTJ, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Principles & Practice of Oncology 10th Edition. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
6. Mungiu O, Leon M, editors. Terapia durerii. Aspecte actuale. Iasi: Gr. T. Popa, UMF Iasi; 2014. 280 p.

7. Benzon HT. Essentials of pain medicine. Elsevier/Saunders; 2011.
8. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB (Michael B., Tepper JE, Abeloff MD. Abeloff's clinical oncology. 2014. 2092 p.
9. Raphael J, Ahmedzai S, Hester J, Urch C, Barrie J, Williams J, et al. Cancer pain: part 1: Pathophysiology; oncological, pharmacological, and psychological treatments: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. Pain Med. 2010 May;11(5):742–64.
10. Gehdoo R. Cancer Pain Management. Indian J Anaesth. 2006;50(5):375–90.
11. Govindan R, Morgensztern D, Washington University (Saint Louis M). S of M. The Washington manual of oncology. 2015. 495 p.
12. Casciato DA, Territo MC. Manual of clinical oncology. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012. 928 p.
13. Davies P, D'Arcy Y. Compact Clinical Guide to Cancer Pain Management. New York, NY: Springer New York; 2013.
14. Chai T, Burton AW, Koyyalagunta D. Pain, Cancer. In: Encyclopedia of the Neurological Sciences. 2014. p. 731–3.
15. Miron L. Terapie Oncologica. Optiuni bazate pe dovezi. Iasi: Editura Institutului European; 2008.
16. Lynch M, Watson C. The pharmacotherapy of chronic pain: a review. - PubMed - NCBI. Pain Res. 2006;11(1):11–38.
17. Chang AE, Hayes DF, Pass HI, Stone RM, Ganz PA, Kinsella TJ, et al., editors. Oncology. New York, NY: Springer New York; 2006.
18. Lipton SA. Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. NeuroRx. 2004 Jan;1(1):101–10.
19. Mohamed SA-B, Abdel-Ghaffar HS. Effect of the addition of clonidine to locally administered bupivacaine on acute and chronic postmastectomy pain. J Clin Anesth. 2013 Feb;25(1):20–7.
20. Salpeter SR, Buckley JS, Buckley NS, Bruera E. The use of very-low-dose methadone and haloperidol for pain control in the hospital setting: a preliminary report. J Palliat Med. 2015 Feb;18(2):114–9.
21. Srivastava M, Walsh D. Diazepam as an adjuvant analgesic to morphine for pain due to skeletal muscle spasm. Support Care Cancer. 2003 Jan;11(1):66–9.
22. Mungiu O, Jaba I. Managementul durerii. Ghid practic. Iasi: "Gr. T. Popa"; 2009.
23. McIntyre P, Cohen SP. Pain, Spine and Radicular. In: Encyclopedia of the Neurological Sciences. 2014. p. 767–70.
24. Perry MC (Michael C, Doll DC, Freter CE. Chemotherapy source book. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 833 p.
25. Hasler WL. Chapter 27 – Pathology of emesis: its autonomic basis. In: Handbook of Clinical Neurology. 2013. p. 337–52.
26. Abraham J, Gulley J, Allegra C, editors. The Bethesda Handbook of Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014.

27. Andrews PLR, Sanger GJ. Nausea and the quest for the perfect anti-emetic. Eur J Pharmacol. 2014 Jan 5;722:108–21.
28. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v232-43.
29. Sykes NP. 18 – Constipation during active cancer therapy: Diagnosis and management. In: Supportive Oncology. 2011. p. 177–86.
30. Twycross R, Wilcock A, editors. Symptom Management in Advanced Cancer. 3rd ed. Journal of Advanced Nursing. Oxford: Radcliffe Medical Press, Oxford; 2002. 432 p.
31. Mercadante S, Aielli F, Adile C, Ferrera P, Valle A, Fusco F, et al. Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients. Support Care Cancer. 2015 Nov;23(11):3249–55.
32. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J, ESMO Guidelines Committee. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v139-51.
33. Lalla R V., Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2014 May 15;120(10):1453–61.
34. Vissink A, Spijkervet FKL, Jensen SB, Brennan MT. 23 – Xerostomia. In: Supportive Oncology. 2011. p. 232–42.
35. Ship JA. Xerostomia. In: Encyclopedia of Gastroenterology. 2004. p. 649–50.
36. Scully C, Scully C. 8–Dry mouth (xerostomia and hyposalivation). In: Oral and Maxillofacial Medicine. 2013. p.91–7.
37. Silk H. Diseases of the Mouth. Prim Care Clin Off Pract. 2014;41(1):75–90.
38. Davies AN, Brailsford SR, Beighton D. Oral candidosis in patients with advanced cancer. Oral Oncol. 2006 Aug;42(7):698–702.
39. Scully C, Scully C. 39 – Candidosis (candidiasis). In: Oral and Maxillofacial Medicine. 2013. p. 254–63.
40. Brondel L, Brindisi M-C, Jacquin-Piques A, Mouillot T, Pénicaud L. 15 – Taste disorders in disease. In: Flavor. 2016. p. 337–61.
41. Doty RL, Bromley SM. Chapter 17 – Anosmia, Ageusia, and Other Disorders of Chemosensation. In: Neurological Disorders. 2003. p. 171–83.
42. Schroder CD, Dudgeon DJ. Chapter 15 – Dyspnea. In: Palliative Care. 2011. p. 196–212.
43. Abernethy AP, Kamal A, Maguire JM, Currow DC. Chapter 20 – What Interventions Are Effective for Managing Dyspnea in Cancer? In: Evidence-Based Practice in Palliative Medicine. 2013. p. 103–10.
44. Korenblat K. Chapter 74 – Management of ascites in cirrhosis and portal hypertension. In: Blumgart's Surgery of the Liver, Pancreas and Biliary Tract. 2012. p. 1121–1128.e2.

45. Laugsand EA, Jakobsen G, Kaasa S, Klepstad P. Inadequate symptom control in advanced cancer patients across Europe. Support Care Cancer. Springer-Verlag; 2011 Dec 30;19(12):2005–14.
46. Balk DE. Death and Dying. In: Encyclopedia of Mental Health. 2016. p. 1–4.
47. Cherny NI, ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii143-52.
48. Kim SH, Shin DW, Nam Y-S, Kim SY, Yang H, Cho BL, et al. Expected and perceived efficacy of complementary and alternative medicine: A comparison views of patients with cancer and oncologists. Complement Ther Med. 2016;28:29–36.
49. Blaheta RA, Nelson K, Haferkamp A, Juengel E. Amygdalin, quackery or cure? Phytomedicine. 2016 Apr 15;23(4):367–76.
50. Sierpina V, Bulik R, Baldwin C, Frenkel M, Gerik S, Walters D, et al. Creating sustainable curricular change: lessons learned from an alternative therapies educational initiative. Acad Med. 2007 Apr;82(4):341–50.
51. Laurenția Galeș, Luiza Șerbănescu. Tratamentul paliativ în cancer. Oncologie generală, manual universitar. București, 2019.

CAPITOLUL

XV

RASPUNSUL LA TRATAMENT ȘI MONITORIZAREA PACIENTULUI ONCOLOGIC

Bogdan Gafton, Lucian Miron, Dumitru Sofroni, Valentin Martalog, Nicolae Ghidirim

Evaluarea răspunsului tumoral (a modificării volumului) reprezintă baza evaluării eficienţei terapeutice. Mai mult, răspunsul obiectiv cât şi progresia bolii sunt "end-point"-uri utile în trialurile clinice.

Evaluarea răspunsului la tratament

Pentru a evalua calitatea rezultatelor metodelor terapeutice, se folosesc o multitudine de date, care trebuie interpretate în context clinic. Astfel, putem evalua eficiența unei metode terapeutice prin:

- Evaluare clinică: măsurarea directă a tumorilor palpabile (exemplu: măsurarea tumorilor mamare, a adenopatiilor, a leziunilor cutanate),
- Evaluarea directă a leziunilor accesibile prin metode invazive: evaluarea tumorilor gastrice prin endoscopie superioară digestivă, a tumorilor pulmonare prin fibroscopie,
- Măsurarea leziunilor prin tehnici imagistice: ecografie, radiografie, tomografie computerizată (CT), rezonanță magnetică (IRM), scintigrafie,
- Urmărirea în dinamică a unor constante biochimice (probe hepatice, markeri tumorali).

Din această diversitate de modalități, cea mai ușor de standardizat este urmărirea prin metode imagistice de înaltă performanță (CT, IRM). Pentru a crea o serie de criterii internaționale, urmărirea pacienților oncologici se supune, în prezent, criteriilor RECIST. Sistemul RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) reprezintă o modalitate de evaluare cantitativă ce rezultă din conversia observaţiilor imagistice. Versiunea 1.1 a fost validată şi criteriile sale sunt utile în toate studiile în care răspunsul obiectiv, stabilizarea bolii, progresia tumorală sau analiza timpului până la progresie reprezintă scopul. Acest sitem de evaluare poate fi adaptat fiecărui studiu în parte și poate fi utilizat și în practica clinică, fără a fi obligatoriu.

În prezent, se folosesc din ce în ce mai mult terapiile moleculare, în monoterapie sau în combinație cu chimioterapia. Spre deosebire de chimioterapia citotoxică a cărei eficiență poate fi evaluată prin reducerea dimensiunii tumorii (uni- sau bidimensională), în cazul terapiei antiangiogenice impactul major asupra tumorii se observă prin necroza tumorală extinsă, fără a exista un impact semnificativ asupra dimensiunilor tumorale. Mai mult, prin asocierea celor două tipuri de medicaţii mai sus menţionate, evaluarea eficacităţii terapeutice devine dificilă (1,2) iar în cazul imunoterapiilor, infiltrarea cu limfocite a țesutului tumoral poate duce chiar la o creștere temporară a tumorii (pseudoprogresie). De aceea, atunci când nu putem aprecia cu exactitatea răspunsul la tratament, este prudent să așteptăm o nouă evaluare pentru a lua o decizie terapeutică.

Pentru a standardiza răspunsul tumoral la terapiile moleculare şi pentru a simplifica metodele de evaluare, Eisenhauer şi colab. (1) au propus modificarea criteriilor RECIST. Noile criterii, RECIST 1.1 definesc patru categorii principale de răspuns pentru leziunile **măsurabile**: răspunsul complet - RC (dispariţia tuturor leziunilor tumorale), răspunsul parţial - RP (reducerea cu 30% a sumei diametrelor maxime măsurate), boala progresivă - BP (creşterea cu 20% a sumei diametrelor maxime măsurate şi creşterea cu minim 5 mm a cel puţin unei leziuni tumorale – fig. 22.2) şi boala stabilă – BS (criteriile de răspuns parţial sau boală progresivă nu sunt îndeplinite).

Modificările majore incluse în versiunea 1.1 au fost:

- reducerea numărului total de leziuni necesar definirii răspunsului tumoral de 10 la 5 şi de la 5 la 2 per organ;
- introducerea opţiunii evaluării patologice a ganglionilor limfatici pentru a defini răspunsul complet;
- introducerea criteriului de 5mm pentru definirea bolii progresive;
- definirea dimenisunii de 15 mm în axul cel mai mic al unui ganglion pentru a putea fi considerat leziune ţintă;
- considerarea ganglionilor cu axul scurt redus sub 10 mm după tratament ca şi ganglioni normali.

În plus, noul ghid a introdus informaţii cu privire la evaluarea prin imagistică funcţională (ex. PET-CT). Aceste criterii, deşi universal valabile, pot fi modificate şi adaptate fiecărui trial în parte (1).

Evaluarea iniţială are scopul de a stabili leziunile tumorale sau ganglionare şi de a le încadra în leziuni măsurabile (ţintă) sau non-măsurabile (non-ţintă). Criterii necesare definirii leziunilor ţintă sunt: dimensiune minimă 10 mm la evaluarea CT cu secţiuni maxime de 5mm, 10 mm pentru leziuni măsurabile clinic, 20 mm la evaluarea toracelui prin radiografie şi 15 mm în axul scurt pentru ganglioni (măsuraţi pe CT). Leziunile non-măsurabile grupează toate formaţiunile tumorale ce nu îndeplinesc criterile mai sus menţionate precum şi leziunile cu adevărat non-măsurabile: lichidul de ascită, pleurezie sau pericardită, metastazele leptomeningeale, cancerul mamar inflamator, limfangita carcinomatoasă, metastazele osoase blastice. Leziunile chistice sau cele leziunile tratate anterior prin procedee locale, cum ar fi ablația prin radiofrecvență, chemoembolizare, crioablație, ablație cu aburi, ar trebui evitate din cauza dificultății diferențierii țesutului tumoral de zona de necroză indusă prin procedura teraputică și inflamația secundară acesteia. Pentru o evaluare corectă, aceeaşi metodă imagistică cu cea de la base-line trebuie utilizată pe parcursul perioadei de urmărire, fiind dificil să comparăm metode diferite (1).

Evoluţia leziunilor **non-măsurabile** se poate grupa în 3 categorii:

- răspuns complet – RC – definit prin dispariţia tuturor leziunilor şi reducerea diametrului în axul scurt al ganglionilor sub 10 mm.
- răspuns incomplet/boală stabilă –RI/BS – definit prin persistenţa leziunilor non-ţintă sau a nivelului markerilor tumorali
- boala progresivă – BP – definită prin progresia neechivocă (1).

Frecvenţa evaluărilor ar trebui să fie la 6-8 săptămâni şi să coincidă cu terminarea unui ciclu de tratament. Pentru a putea defini beneficiul clinic, aspectul de boală stabilă ar trebui să se menţină pe o perioadă minimă de timp prestabilită (de exemplu 16 săptămâni, unitatea de măsură fiind în acest caz PFS_{16} – progression free survival 16). Pentru a evalua eficienţa terapiilor prin prisma PFS, toţi pacienţii incluşi în studii trebuie să aibă boală măsurabilă. În anumite situaţii particulare, evaluarea răspunsului poate fi imposibilă: întreruperea prematură a tratamentului ca urmare a toxicităţii, decesului, refuzul pacientului etc. Rezultatele studiului ar trebui să se bazeze pe raportarea răspunsului la toţi pacienţii eligibili şi nu doar pe baza prelucrării selective a ratelor de răspuns la pacienţii „evaluabili" (1).

Criteriile RECIST pot fi adaptate unei anumite localizări tumorale şi unei anumite terapii, cu scopul de a evalua eficienţa terapiei în funcţie de modificările pe care le produce. Pentru a fi elocvenţi, iată cum se pot adapta criteriile în cazul carcinoamelor hepatocelulare. Deoarece criteriile RECIST au fost proiectate iniţial pentru evaluarea răspunsului tumoral în cadrul tratamentelor citotoxice, EASL (European Association for the Study of Liver) recomandă utilizarea criteriilor mRECIST (modified RECIST) în trialurile clinice (2, 3). Astfel, măsurarea leziunilor se face pe seama ţesutului tumoral viabil, ce captează substanţa de contrast în faza arterială, excluzând zonele necrotice, iar efuziunile pleurale şi peritoneale necesită confirmare citologică pentru a putea declara progresia bolii, ganglionii limfatici portali sunt consideraţi tumorali dacă axul scurt este mai mare de 2 cm, tromboza venei porte se consideră ca leziune non-ţintă iar o leziune nouă defineşte boala progresivă dacă are diametrul maxim de cel puţin 1cm şi captează substanţa de contrast. Studiul lui Ahsun Riaz şi *colab*. a demonstrat o concordanţă mai bună între mRECIST şi răspunsul patologic faţă de sistemele RECIST şi OMS, în timp ce combinarea mRECIST cu OMS este mai valoroasă decât orice metodă luată individual. Pacienţii trataţi anterior prin metode locale trebuie evaluaţi cu atenţie, ţinând cont de posibilele artefacte induse de lipiodol (folosit în cazul chemoembolizărilor), clipsuri metalice, etc (3,4).

Ultrasonografia (US) reprezintă examinarea iniţială efectuată la cei mai mulţi pacienţi suspectaţi de leziuni intraabdominale, mamare sau de ţesuturi moi deoarece este rapidă, are acurateţe şi este o metodă neinvazivă de evaluare. În plus, US oferă imagini în timp real şi poate oferi suport pentru biopsii prin ghidare în timp real. Prin US amplificată de contrast (CEUS – contrast enhanced US), leziunile focale pot fi diagnosticate pe baza vascularităţii acestora şi caracteristicelor specifice. Principalul dezavantaj este dependenţa de operator şi de pacient, în sensul că pacienţii obezi pot fi dificil de scanat, iar reproductibilitatea este limitată. Pe baza acestor dezavantaje a US, ghidurile recomandă utilizarea CT sau IRM în studiile clinice. Totuşi, în perioada de urmărire după tratamentul local cu potenţial curativ, US poate fi utilizată după primul an de la încetarea tratamentului, dacă în această perioadă nu au existat dovezi de recidivă (evaluare la 3 luni prin CT sau IRM) (3-5).

În concluzie, nu există un consens în ceea ce priveşte strategia optimă de evaluarea a tumorilor în studiile clinice şi nici în practica curentă. Alegerea modalităţii se bazează pe cerinţele clinicianului, disponibilitatea echipamentului, statusul pacienţilor şi experienţa imagistului.

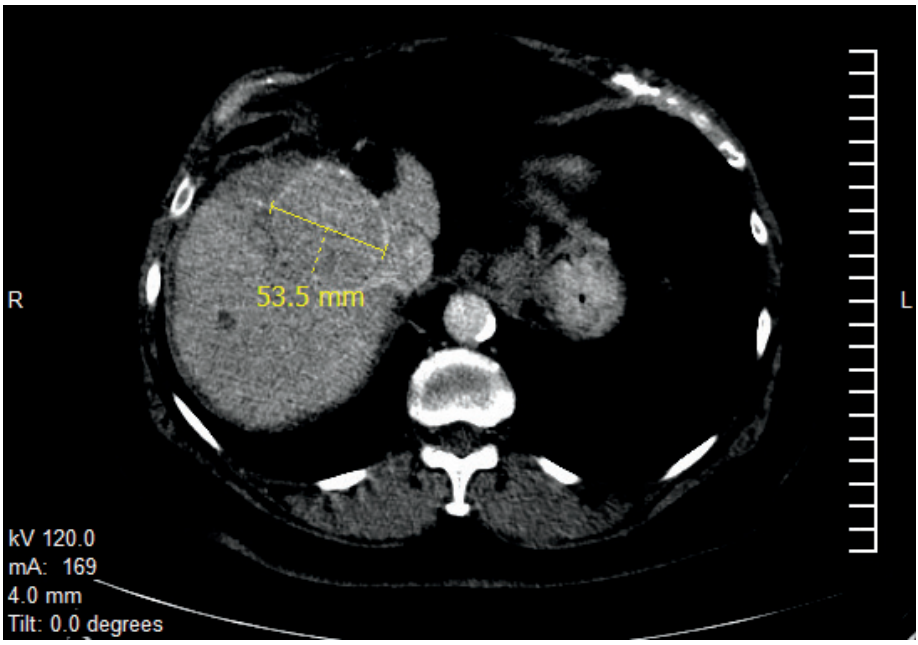


Fig. 1. *Evaluare inițială, la un pacient cu un cancer hepatic (observați modul de măsurare al diametrului maxim) (T1=53. 5 mm)*

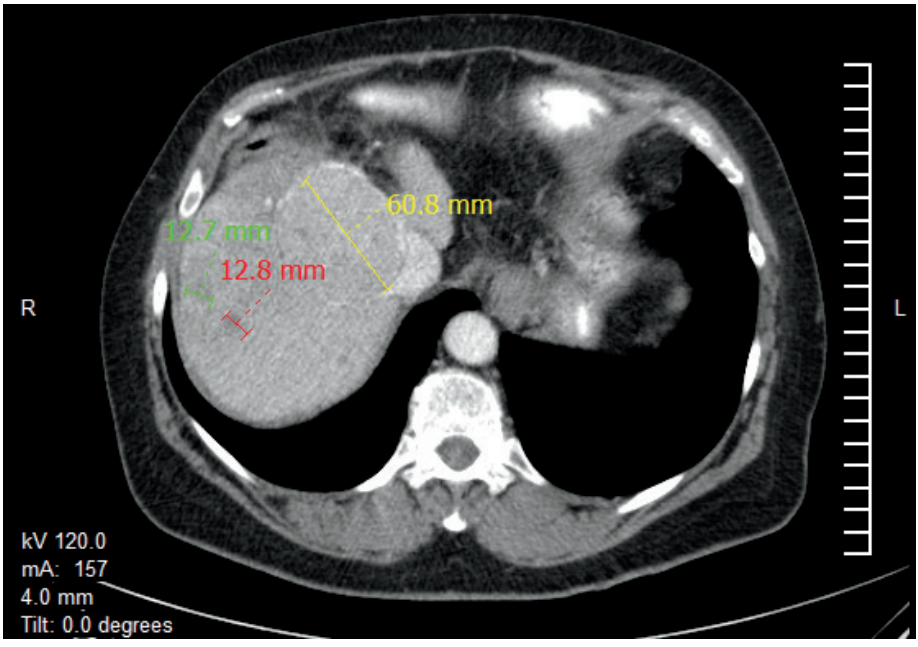


Fig. 2. *Evaluare ulterioară – boală progresivă prin apariția a doi noi noduli tumorali. Se constată și creșterea tumorii inițiale dar aceasta nu întrunește criteriile bolii progressive (observați modul de măsurare al diametrului maxim – axa măsurată nu este identică cu cea de la evaluarea inițială)*

Urmărirea pacienților oncologici pe termen lung

Succesele terapiilor oncologice au condus la creşterea numărului de supravieţuitori ai cancerului. Mărimea acestei populaţii necesită mijloace de monitorizare eficace şi cost-eficiente. Urmărirea posterapeutică a pacientului oncologic este necesară pentru monitorizarea efectelor secundare ale terapiilor oncologice, cu atenţie la efectele pe termen lung, şi pentru depistarea precoce a recidivei bolii. Această atitudine este justificată prin prisma menținerii șanselor de vindecare în momentul depistării precoce a recidivei și necesitatea urmăririi efectelor adverse pe termen lung a terapiilor antitumorale întrucât acestea pot avea un impact important asupra calității vieții. În plus, măsurile de profilactizare a recidivei şi a altor neoplazii pot fi extinse și la ceilalți membri ai familiilor afectate în cazul sindroamelor genetice și a familiilor care împărtășesc același stil de viață.

Obiectivele supravegherii

- Diagnosticul unei recidive, pentru a verifica menţinerea remisiunii
- Evaluarea şi tratarea a complicaţiilor tardive ale tratamentelor
- Depistarea unei eventuale a doua neoplazii (spre exemplu în cazul fumătorilor ce pot face o altă neoplazie după vindecarea primeia)

Diagnosticul recidivei

Evaluarea riscului de recidivă se poate efectua prin integrarea istoriei naturale anticipate a neoplazei în funcţie de datele de prognostic bazat pe factorii de risc biologic şi pe rezultatele tratamentelor anticanceroase administrate. Interesul în depistare este ponderat de opţiunile terapeutice preconizate, principalul scop fiind depistarea precoce a unei recidive curabile, accesibile tratamentului de salvare.

Recidiva poate fi locală şi la distaţă. Recidiva locală poate surveni:

- după un tratament conservator (ex: recidiva locală după tumorectomie pentru un cancer mamar);
- după un tratament radical, uneori de salvare prin radioterapie dacă tratamentul iniţial a fost chirurgical.

Pentru toate localizările, în linii generale se recomandă:

- istoricul simptomelor recente,
- examen fizic la fiecare 3-6 luni, în primii 3 ani şi la fiecare 6-12 luni timp de 3 ani, ulterior anual,
- hemoleucogramă, examene biochimice, markerii tumorali (ex. CA15-3, AFP, ACE),
- urmărirea prin metode imagistice: radiografia toracică, ecografia abdominală, exemenul computer tomografic abdominal şi toracic.

Urmărirea posterapeutică a pacientului oncologic prezintă trei perioade distincte, în funcţie de intervalul de timp de lşa terminarea tratamentului şi de tipul de evenimente eveluate:

1. *Perioada posterapeutică imediată* începe cu prima zi după tratament şi durează până primul control posterapeutic recomandat în majoritatea cazurilor la un

interval de 3 luni. La sfârşitul acestei perioade se efectuează o primă evaluare obiectivă a răspunsului la tratament, intervalul standard permite evaluarea răspunsului şi consolidarea efectului citotoxic asupra ţesutului tumoral.

2. *Perioada de risc* este cuprinsă între 2 luni şi 5 ani de la terminarea tratamentului. Reprezintă cea mai importantă perioadă de urmărire deoarece în acest interval de timp pot apărea majoritatea recidivelor loco-regionale, care se manifestă clinic în primii 3 ani ca şi metastazele la distanţă.
3. *Perioada de securitate relativă* survine la 5 ani de la tratament care presupune reducerea riscului de deces prin cancer. Creşte riscul dezvoltării celei de-a doua neoplazii.

Intervalul de urmărire a pacienţilor oncologici diferă însă în funcţie de istoria naturală şi de tipul de răspuns terapeutic al diferitelor tumori maligne.

Depistarea complicaţiilor pe termen lung

Creşterea numărului de supravieţuitori a condus la apariţia unei populaţii expuse la efectele secundare tardive ale terapiilor oncologice. Efectele terapeutice tardive includ probleme medicale şi psiho-sociale diverse care pot afecta supravieţuirea, sănătatea fizică şi mentală (6).

Efectele tardive ale terapiilor oncologice pot fi anticipate, în funcţie de tratamentul urmat şi de vârsta de debut a acestuia. Depistarea precoce a acestor efecte secundare se poate face:

- pe baza investigaţiilor de laborator individualizate în funcţie de problemele anticipate de clinicieni
- pe baza istoricului de boală şi terapeutic al pacientului.

Dezvoltarea unei relaţii stabile cu medicul terapeut (cunoaşterea istoricului bolii, a riscurilor efectelor secundare şi recomandărilor de *screening*) va ameliora şansele de depistare ale unui eventual cancer secundar în stadii precoce, curabile.

Clinicienii care preiau în urmărire adulţi supravieţuitori ai unor cancere din copilărie trebuie să cunoască factorii clinici şi socio-demografici care predispun la morbiditatea asociată neoplaziei şi să ia măsurile adecvate pentru a menţine şi ameliora statusul de sănătate.

Urmărirea pe termen lung a unui pacient după terapia unui cancer mai ales la vârstele tinere este foarte importantă din mai multe raţiuni. Efectele secundare ale terapiilor agresive oncologice pot fi relevate tardiv, la vârstele mature. Cunoaşterea acestor efecte permite clinicienilor dezvoltarea unor strategii pe termen lung de urmărire şi promovarea unor conduite igieno-dietetice pentru a minimaliza aceste complicaţii.

Scopul principal al urmăririi pe termen lung a unui pacient vindecat de cancer, mai ales la vârstele tinere, este confirmarea remisiunii cancerului şi monitorizarea toxicităţii tardive. Complicaţiile tardive trebuie să includă evaluarea toxicităţii secundare, a efectelor adverse la nivelul diferitelor organe: cerebral, cardiac, pulmonar, glande endocrine, gonade, măduvă osoasă, oase şi ţesuturi moi, ce ar fi susceptibile

să afecteze calitatea vieţii copiilor vindecaţi de cancer. Nu trebuie omise efectele psihologice, inserţia socială, performanţa şcolară, relaţiile cu familia şi prietenii (8).

De exemplu, urmărirea pe termen lung a copiilor supravieţuitori ai leucemiilor limfoblastice acute şi a celor cu tumori cerebrale a permis observaţii considerabile privind complicaţiile specifice tardive precum: a doua neoplazie, cardiotoxicitatea, endocrinopatiile, efectele neuro-cognitive şi efectele neuropsihice. Asocierea unor investigaţii de laborator şi imagistice se va face în funcţie de *categoria de risc* conferită de tipul de terapie urmat şi de efectele secundare tardive preconizate. Evaluarea sistematică va trebui să ţină cont de tipurile de terapii urmate (chimio-radioterapie) precum şi de simptomele clinice identificate pe parcursul monitorizării.

Asocierea unor investigaţii de laborator şi imagistice se va face în funcţie de *categoria de risc* conferită de tipul de terapie urmat (chirurgie, chimio-, radio-, hormonoterapie etc.) şi de efectele secundare tardive preconizate pentru acestea, precum şi de simptomele clinice identificate pe următoarele aparate şi sisteme: tegumentele şi ţesutul muscular, dentiţia, tiroida, gonadele, hipofiza, aparatul cardio-vascular şi respirator (fibroza pulmonară), sistemul uro-genital (HTA, proteinuria, hematuria) şi digestiv, sistemul nervos central (7).

Protocoale de monitorizare specifice

Cancerul mamar

Ca şi în alte neoplazii, scopul urmăririi în cancerul mamar este diagnosticul (cât mai precoce posibil) al recidivei locale, cancerului mamar controlateral sau metastazelor la distanţă, evaluarea complicaţiilor posibile ale tratamentului (*ex*. simptome menopauzale, osteoporoza), susţinerea psihologică şi informarea pacientei cu privire la revenirea la o viaţă normală după cancerul mamar. Urmărirea bolnavelor tratate pentru cancer mamar se face în primul rând prin examen clinic (la fiecare 3-6 luni în primii 2 ani, şi la 6-12 luni după al treilea an) şi mamografie (la 2 luni după încheierea terapiei iniţiale şi apoi anual). Dintre examinările „de rutină" sunt recomandate *opţional* hemoleucograma, fosfataza alcalină, radiografie toracică şi ecografie de abdomen superior, examen ginecologic (anual). Determinarea CA15.3 şi CEA are semnificaţie limitată şi nu se recomandă ca examinare de rutină. Urmărirea după tratamentul recidivei loco-regionale se va face ca şi în cazul cancerului mamar primar.

În cazul apariţiei unei simptomatologii suspecte, semnalată de obicei de bolnavă (metastaze la distanţă), se vor recomanda examinări în consecinţă. Pacientele cu cancer mamar în stadiu metastatic trebuie examinate cu o frecvenţă care să permită o paliaţie optimă a simptomelor şi o calitate superioară a vieţii (7).

Cancerul bronho-pulmonar

Evaluarea răspunsului la tratament este recomandată după 2-3 cicluri de chimioterapie, prin repetarea investigaţiilor imagistice iniţiale. Urmărirea pacienţilor cu cancer bronho-pulmonar utilizând mijloace imagistice este controversată şi nu se indică de rutină. La pacienţii trataţi cu intenţie curativă se vor efectua anamneza şi examenul fizic la fiecare 3-6 luni în primii 2 ani şi, ulterior, la fiecare 6-12 luni.

Cancerul de col uterin

Examinarea clinică cu examinarea ginecologică inclusiv frotiul citovaginal Papanicolaou (cu atenţie la modificările survenite la paciente iradiate) vor fi practicate la fiecare 3 luni în primii 2 ani, la fiecare 6 luni în următorii 3 ani şi anual, ulterior.

Cancerul colo-rectal

Nu există un protocol standard de urmărire a pacienţilor cu cancer acolo-rectal. Pe lângă examenul fizic şi anamneză (obligatorii), se vor discuta:

- colonoscopia la 1 an şi, ulterior, la 3 ani pentru a diagnostica adenoamele şi/ sau cancerele metacrone;
- ecografia hepatică la fiecare 6 luni timp de 3 ani şi după 4 şi 5 ani;
- examenul CT toracic şi abdominal anual, timp de 3 ani, la pacienţii cu risc crescut de recidivă;
- radiografia toracică; prezintă o sensibilitate scăzută, totuşi se poate lua în considerare câte un examen/an timp de 5 ani;
- determinarea CEA la fiecare 3-6 luni, timp de 3 ani şi la fiecare 6-12 luni în anii 4 şi 5, numai dacă valorile iniţiale (după chirurgie) au fost crescute.

Alte investigaţii de laborator sau radiologice nu au demonstrat beneficii şi vor fi restricţionate doar la pacienţii cu simptome de suspiciune (9).

Cancerul de prostată

Se recomandă ca prima vizită de control a pacientului după tratamentul radical să se efectueze la 3 luni; ulterior se recomandă vizite anuale. Pe lângă evaluarea valorilor PSA, se va practica examinarea digitală rectală a prostatei şi evaluarea oricărui simptom (în special cele în relaţie cu tratamentul).

Atât un nodul prostatic descoperit la tuşeu, cât şi creşterea valorilor PSA pot fi semnele recidivei locale.

De exemplu, după prostatectomia radicală, valorile serice ale PSA scad sub nivelul detectabil în decurs de 2 luni de la intervenţie, în timp ce după radioterapia externă curativă, acestea pot atinge 0,1 ng/ml în interval de 16 luni; astfel, valorile PSA mai mari de 0.2 ng/ml pot fi asociate cu restanţa sau recidiva tumorală după aceste intervale.

La pacienţii asimptomatici se recomandă urmărirea periodică prin anamneza simptomelor în relaţie cu boala, evaluarea valorilor PSA şi tuşeu rectal (examinare digitală rectală, EDR), la intervale de 3, 6 şi 12 luni după tratament, ulterior la fiecare 6 luni până la 3 ani, şi mai târziu anual.

Confirmarea recidivei locale prin ecografie endoscopică transrectală prostatică (*trans-rectal ultrasound*, TRUS) şi biopsie nu este necesară înaintea terapiei de linia a doua.

Metastazele pot fi detectate prin examen CT/IRM pelvin sau scintigrafie osoasă. La pacientul asimptomatic, aceste explorări pot fi omise dacă valorile PSA sunt mai reduse de 30 ng/ml, dar datele cu privire la acest subiect nu sunt numeroase. Dacă

pacientul prezintă dureri osoase, se va recomanda însă scintigrafia osoasă fără a se ţine cont de valorile PSA.

Melanomul malign

La pacienţii cu melanom malign urmărirea periodică are ca scop depistarea recidivei şi recunoaşterea altor tumori maligne cutanate sincrone/metacrone, (mai ales melanoame maligne) în stadii cât mai precoce posibil. Dintre pacienţii cu melanom malign, 8% pot dezvolta un al doilea melanom, iar 35% un alt cancer cutanat în decurs de 2, şi respectiv 5 ani de la momentul diagnosticului iniţial.

Nu există standarde actuale privind frecvenţa controalelor şi examinarea periodică. Urmărirea periodică va fi individualizată în funcţie de categoria de risc de recidivă a pacienţilor. Tipic, pacienţii vor fi examinaţi la fiecare 3-6 luni în primii 3 ani şi la 6-12 luni, ulterior (recomandări sunt bazate pe profilul intervalului liber de recidivă); un număr mai redus de vizite periodice poate fi preconizat la pacienţii cu melanom malign diagnosticat în stadiu localizat.

Examenele ecografice ale ganglionilor limfatici, examenul CT sau PET/PET-CT al întregului corp poate fi recomandat în urmărirea pacienţilor cu leziuni localizate cu grad redus de penetrare în derm.

Pacienţii trebuie instruiţi să evite expunerile excesive solare sau radiaţiile ultraviolete artificiale, să-şi autoexamineze pielea şi să o protejeze prin creme-ecran adecvate, să-şi auto examineze grupele ganglionare periferice etc.

Cancerul de testicul

În cazul tumorilor germinale se recomandă radiografia toracică şi examenul clinic la fiecare 3 luni, timp de 2 ani, ulterior la fiecare 6 luni până la 5 ani; un examen CT abdomino-pelvin anual, în următorii cinci ani, poate fi indicat la pacienţii cu seminoame trataţi cu radioterapie pe câmpurile para-aortice, însă un număr redus de examinări CT în cursul urmăririi periodice este la fel de eficace ca cele cu frecvenţă mai mare. Recidivele sunt cel mai frecvent depistate prin creşterea valorilor markerilor tumorali, însă diagnosticul trebuie susţinut şi prin alte investigaţii.

Urmărirea periodică o perioadă mai lungă de 5 ani este probabil relevantă pentru a detecta cât mai precoce toxicitatea tardivă sau cancerul secundar (7).

Rezumat

Evaluarea rezultatelor terapeutice se bazează pe răspunsul tumoral obiectiv (măsurabil clinic şi/sau imagistic) şi pe datele de supravieţuire.

Criteriile RECIST pentru evaluarea leziunilor ţintă sunt: răspuns complet (RC)- dispariţia tuturor leziunilor-ţintă; răspuns parţal (RP) - scăderea cu 30% a sumei celor mai mari diametre (DL) a leziunilor ţintă faţă de examinarea precedentă;boala în evoluţie (BE) = creştere cu cel puţin 20% a sumei DL a leziunilor ţintă, luând ca referinţă suma cea mai mică a DL la debutul tratamentului sau apariţia de noi leziuni; boala staţionară (BS) = nu sunt îndeplinite criteriile de pentru BP sau BE;

Supravegherea (urmărirea) pe termen lung a pacienţilor oncologici este o parte integrantă a managementului acestora.

Scopurile urmăririi în pacienţilor cu cancer sunt: diagnosticul cât mai precoce al recidivei (locale sau la distanţă), evaluarea complicaţiilor posibile ale tratamentului, susţinerea psihologică şi informarea pacientului cu privire la revenirea la o viaţă normală.

Urmărirea pacienţilor oncologici se face în primul rând prin examen clinic (la fiecare 3-6 luni în primii 2 ani, şi la 6-12 luni după al treilea an); în cazul unei simptomatologii suspecte (metastaze la distanţă), semnalată de obicei de pacient, se vor face examinări în consecinţă.

Bibliografie:

1. Llovet JM, DiBisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2008;100(10):698-711.
2. Robert H, El-Maraghi, Eisenhauer EA. Review of phase II trial designs used in studies of molecular targeted agents: outcomes and predictors of succes in phase III. J Clin Oncol 2008; 26:1346-1354.
3. Riaz A. Role of EASL, RECIST and WHO Response Guidelines Alone or in Combination for Hepatocellular Carcinoma: Radiologic- Pathologic Correlation; J Hepatol. 2011; 54(4): 695–704.
4. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma at www.easl.eu
5. Pierre-Alain Clavien. Malignant Liver Tumors – Current and Emerging Therapies, Blackwell Publishing Ltd, 2010
6. Llovet JM, DiBisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2008;100(10):698-711.
7. Fojo AT, Suasan Bates E. Assesment of clinical response. In DeVita Jr. Lawrence TS, Rosenberg SA.(eds) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology. 10th edition. Wolters Kluwer 2015: 308-321.
8. Miron L. Monitorizarea pacientului oncologic. In Miron L, Marinca M (eds) Oncologie generală. Ediţia II-a Editura" Gr.T. Popa" Iaşi 2012: 286-302.
9. Skeel TR. Selection of treatment for the patient with cancer. In Skeel's Handbook of cancer therapy. 9th editon, Wolters Kluwer 2016: 96-101.
10. Xenia Bacinschi, Radu-Valeriu Toma. Evaluarea rezultatelor terapeutice și urmărirea postterapeutică a pacientului cu cancer. Oncologie generală, manual universitar. București, 2019.

CAPITOLUL

XVI

PRINCIPIILE ŞI METODOLOGIA TRIALURILOR CLINICE ÎN ONCOLOGIE

Teodora Alexa-Stratulat, Lucian Miron, Dumitru Sofroni, Nicolae Ghidirim

Introducere. Scopul studiilor clinice

Pentru a alege terapia optimă în cazul pacienţilor cu cancer, oncologii trebuie să înţeleagă şi să analizeze critic rezultatele studiilor clinice publicate în revistele de specialiate sau prezentate în cadrul manifestărilor ştiinţifice. De asemenea, majoritatea oncologilor vor fi implicaţi frecvent în studii clinice multicentrice sau în comisiile de etică în cadrul cărora vor avea responsabilitatea de a evalua raportul risc/beneficiu şi/sau eficacitatea unei terapii noi. Ghidurile NCCN (National Comprehensive Cancer Network) includ în fiecare document elaborat o recomandare de înrolare în studii clinice a pacienţilor diagnosticaţi cu cancer, indiferent de localizarea tumorală sau stadiul bolii şi oferă un link direct la adresa web la care pacienţii pot căuta un trial clinic adecvat patologiei lor. Spre deosebire de alte specialităţi, oncologia a evoluat semnificativ în ultimii zece ani mulţumită medicinii translaţionale şi rezultatelor obţinure prin medicina bazată pe dovezi, motiv pentru care o serie de noţiuni de bază referitoare la principiile şi metodologia studiilor clinice sunt esenţiale în practica curentă.

Scopul studiilor clinice este de a evalua efectul unor intervenţii specifice (terapeutice, de monitorizare sau de modificare a stilului de viaţă) asupra sănătăţii unui individ (1)

Tipuri de studii clinice

Pentru ca o intervenţie nouă să fie acceptată în practică, sunt în general necesare mai multe studii clinice ce marchează secvenţe (faze) diferite de evaluare. O dată ce o intervenţie s-a dovedit a fi relativ sigură (studiile de fază I), este necesar a stabili efectul său biologic asupra tumorii şi asupra pacientului (studiile de fază II) pentru ca apoi să se determine beneficiile administrării sale în loturi mari de bolnavi (studii de fază III) şi efectele sale pe termen lung (studii de fază IV) (1).

Studiile de fază I

Obiectiv: determinarea dozei optime, schemei de administrare, toxicităţii şi farmacocineticii unui produs nou

Populaţie inclusă: pacienţi oncologici cu boală avansată, în general în progresie după terapia standard, dar care menţin un status de performanţă acceptabil şi parametri biologici în limite relativ normale

Număr aproximativ de pacienţi: 3-6 pentru studiile de determinare a dozei maxim tolerate

Randomizare: absentă

Evaluare în orb: absentă

În cadrul studiilor de fază I, se începe de obicei cu o doză minimă din medicamentul studiat (aproximativ 1/10 din doza letală înregistrată în studiile fundamentale), cu creştere progresivă secvenţială la intervale predefinite de timp până la determinarea dozei maxime tolerate (DMT) – doza la care peste 33% din pacienţi prezintă toxicitate ce necesită ajustarea schemei de tratament (2). Metoda clasică pentru escaladarea dozei în studiile de fază I utilizează schema lui Fibonacci: prima cohortă de pacienţi este tratată cu doza de pornire minimă, cohortele ulterioare fiind tratate cu doze crescute succesiv, cu un anumit procentaj (100, 67, 50, 40, 33, 33, 33…) peste nivelul precedent, până la apariţia toxicităţii inacceptabile. Se doreşte astfel stabilirea schemei de administrare, a căii de administrare şi identificare dozei pentru studiile de fază II (în general se alege cea mai mare doză care a determinat toxicitate limitantă la mai puţin de 33% din pacienţi). Nu în ultimul rând, un studiu de fază I încearcă identificarea unei doze-limită toxice (DLT) şi determinarea calitativă (ce organe sunt afectate) şi cantitativă (predictibilitate, extensie şi reversibilitate) a toxicităţii unui medicament nou.

Spre deosebire de alte ramuri medico-chirurgicale, studiile clinice în oncologie nu înrolează aproape niciodată voluntari sănătoşi (care sunt standardul pentru majoritatea studiilor de fază I non-oncologice) datorită riscului crescut pentru efecte secundare pe termen lung. În cazul pacienţilor cu neoplazii rezistente la terapia standard, însă, speranţa de viaţă este mult scăzută, situaţie în care raportul risc/beneficiu înclină în favoarea înrolării în studiul clinic.

Studiile de fază II

Obiectiv: stabilirea eficacităţii intervenţiei, identificarea tipului tumoral cel mai responsiv şi a markerilor cu ajutorul cărora putem selecta populaţia de pacienţi responsivi (1)

Populaţie inclusă: pacienţi oncologici cu boală avansată, în general în progresie după terapia standard (deşi se acceptă şi evaluarea în prima linie pentru neoplazii la care nu există la acel moment o terapie eficientă), dar care menţin un status de performanţă acceptabil şi parametri biologici în limite relativ normale. Populaţia este în general foarte bine predefinită din punct de vedere al expresiei markerilor/mutaţiilor tumorale (exemplu – pentru adenocarcinomul bronho-pulmonar, o chimioterapie nouă va fi evaluată cel mai probabil pe pacienţi fără mutaţie EGFR sau ALK, în eşec după prima linie de tratament).

Număr aproximativ de pacienţi: 12-200 pacienţi (cel mai frecvent 25-50)

Randomizare: posibil, în funcţie de design-ul studiului

Evaluare în orb: posibil, în funcţie de design-ul studiului

În prezent, numeroase studii de fază II sunt subîmpărţite în două etape cu scopul de a evalua eficacitatea medicamentului în cât mai multe situaţii clinice fără a expune mai mulţi pacienţi decât este necesar. Astfel, în general, în prima etapă sunt incluşi doar pacienţii ce întrunesc un set foarte bine definit de criterii pentru ca, ulterior, dacă substanţa îşi dovedeşte eficacitatea, să se accepte şi înrolarea unor pacienţi mai puţin selecţionaţi (spre exemplu, Nivolumab a fost iniţial aprobat în cancerul bronho-pulmonar scuamo-celular şi, la aproximativ 8 luni după, aprobarea s-a extins şi la

pacienţii cu adenocarcinom bronho-pulmonar ca urmare a deciziei de a îi include şi pe aceştia în studiu) (3).

În general eficacitatea se determină prin evaluarea răspunsului la tratament, realizat cel mai frecvent prin investigaţii imagistice (CT, RMN) şi/sau biochimice. Răspunsul se cuantifică cu ajutorul criteriilor RECIST (vezi capitolul „Evaluarea răspunsului la tratament" pentru mai multe detalii). Trebuie subliniat că răspunsul la tratament nu este o măsura directa a beneficiului terapeutic şi nu poate formula cert o concluzie asupra eficacităţii sau absenţei efectului unui tratament. Pacientii cu raspunsuri terapeutice favorabile (RC şi RP) pot supravieţui intervale de timp asemanatoare cu cei fara un raspuns favorabil. De asemenea, criteriile imagistice de răspuns au, la rândul lor, o serie de limitări – de exemplu, un cancer tratat cu imunoterapie poate părea iniţial de dimensiuni mai mari la evaluarea CT/RMN deoarece în jurul tumorii s-au agregat celulele imune – acesta pare din punct de vedere al RECIST-ului o boală progresivă, însă din punct de vedere clinic este boală staţionară sau chiar răspuns parţial). Din aceste motive, studiile de fază II sunt o etapă preliminară pentru aprobarea unui produs nou în cadrul căreia se decide dacă iniţierea unui studiu de fază III (de aprobare) este avantajoasă.

Termenul de studii de fază II acoperă două tipuri de trialuri distincte:

- asupra unui singur agent (monoterapie);
- asupra unei asocieri a mai multor medicamente (politerapie).

Primele studii, cu un singur medicament (monoterapie) urmăresc să determine activitatea şi profilul toxic al acestuia asupra unui anumit tip de tumoră, în timp ce studiile asocierilor terapeutice (numite şi studii de fezabilitate) urmăresc să stabilească activitatea unui medicament nou în asociere cu alte modalităţi de tratament antineoplazic standard în tipul tumoral respectiv. In general, studiile ce evaluează efectul asocierii au nevoie de un braţ comparativ, motiv pentru care pot fi concepute ca având două braţe de studiu (situaţie în care se utilizează randomizarea şi evaluarea rezultatelor în orb) sau ca având un singur braţ (situaţie în care comparaţia se realizează cu un lot control „istoric") (2).

În prezent, în special datorită creşterii numărului studiilor de fază II randomizate (care necesită înrolarea a până de 4 ori mai mulţi pacienţi decât studiile de fază II cu un singur braţ), o serie din obiectivele studiilor de fază III au început să fie translate către faza II - întâlnim frecvent în literatură aprecieri referitoare la eficacitatea tratamentului şi la managementul pacienţilor (apanajul fazei III). De asemenea, conceptul de „aprobare accelerată", care presupune aprobarea unui medicament după evaluarea sa într-un studiu de fază II (spre exemplu, aprobarea Gefitinib-ului în SUA) (4).

Studiile de fază III

Obiectiv: compararea noii intervenţii cu standardul actual sau cu placebo (dacă nu există standard) din punct de vedere al efectului asupra supravieţuirii generale sau supravieţuirii fără boală şi al toxicităţii.

Populaţie inclusă: foarte variabil, în general selectată pe baza rezultatelor obţinute în studiul de fază II. Cel mai frecvent, include pacienţi cu boală metastatică

(cu excepţia intervenţiilor specific create pentru a îmbunătăţi terapia adjuvantă sau neoadjuvantă într-o boală anume)

Număr aproximativ de pacienţi: în general 200-500 de pacienţi/braţ de studiu (variabil în funcţie de fracvenţa bolii în populaţie şi în funcţie de nivelul de semnificaţie statistică prestabilit)

Randomizare: prezentă

Evaluare în orb: prezentă

Obiectivul studiului de fază III este în general de a arăta superioritatea (sau lipsa de superioritate) semnificativă statistic a noii intervenţii comparativ cu standardul. Criteriul ideal după care se evaluează eficacitatea terapiei noi este avantajul de supravieţuire generală. Deoarece în prezent o serie de neoplazii în stadii localizate au o supravieţuire de zeci de ani, există o serie de criterii surogat pentru aprecierea eficacităţii, precum intervalul liber de boală sau supravieţuirea fără progresie. Pentru a contribui la generalizarea rezultatelor obţinute într-un studiu de fază III şi pentru a înrola numărul de pacienţi prestabiliţi, aproape toate studiile de acest tip sunt multicentrice – există mai multe centre medicale, universitare şi non-universitare care sunt responsabile local şi raportează rezultatele central în vederea evaluării în orb.

Toţi pacienţii intraţi într-un trial trebuie evaluaţi pentru raportarea rezultatelor. Fiecare grup de tratament dintr-un studiu multicentric trebuie să menţioneze:

- numărul de pacienţi recrutaţi de fiecare centru
- numărul de pacienţi eligibili pe fiecare braţ de tratament; motivele de ineligibilitate trebuie prezentate separat
- caracteristicile pacienţilor în fiecare braţ de tratament la momentul randomizării
- datele legate de caracteristicile tratamentului pentru pacienţii eligibili ce au început tratamentul.

Pentru chimioterapie, se va specifica numărul de cicluri administrate, intensitatea dozei, reducerea dozelor, "motivele" de amânare a curei, motivele întreruperii premature a tratamentului, toxicitatea si efectele secundare. Efectele adverse sunt comunicate detailat în fişe separate din dosarul de protocol. Cât timp cat trialul este încă deschis pentru recrutarea pacienţilor nu se vor prezenta datele despre eficacitatea tratamentelor pentru a nu determina concluzii premature (5).

Studiile de fază IV

Obiectiv: evaluarea pe termen lung a medicamentului aprobat din punct de vedere al toleranţei, siguranţei şi eficacităţii; identificarea efectelor secundare rare

Populaţie inclusă: neselectată, decizia de a recomanda medicamentul respectiv este realizată de către medic, în funcţie de fişa cu caracteristicile şi indicaţiile produsului

Număr aproximativ de pacienţi: > 5000 pacienţi

Randomizare: absentă

Evaluare în orb: variabilă

Acest tip de cercetări, desfăşurate în general după înregistrarea medicamentului, urmăresc efectele tardive şi eficienţa protocolului terapeutic respectiv la un mare număr de pacienţi pentru a vedea dacă rezultatele obţinute în cercetarea clinică (studii de fază II-III) pot fi extrapolate la populaţia generală, eventual în cadrul unui studiu de tip cost-eficacitate. În general, studiile de fază IV sunt considerate ca fiind incluse în activităţile de *marketing* (studiile de piaţă) ale unui nou tratament, diferite de cercetarea şi dezvoltarea propriu-zisă a acestuia (6).

Meta-analiza

Este un tip de cercetare retrospectivă, în care datele rezultate din multiple studii randomizate publicate asupra unui anumit tratament sunt cumulate şi reanalizate statistic global, fapt prin care se deosebeşte de simpla trecere în revistă (*review*) a studiilor individuale. Meta-analiza va include numai studii clinice randomizate relevante iniţiate, indiferent dacă au fost publicate sau nu, excluzând pacienţii nerandomizaţi, şi analizând eficacitatea terapeutică pe baza rezultatelor medii cumulative din toate aceste studii (7).

Obiectivul primar al meta-analizei este creşterea puterii de analiză statistică şi ameliorarea evaluării efectului observat în fiecare studiu individual. Astfel, meta-analiza este foarte utilă în cazul a numeroase studii randomizate de mici dimensiuni, pentru a identifica un efect altfel inaparent pe un număr redus de pacienţi şi (prin stratificare prognostică şi analize de subgrup) a caracteristicilor particulare acelor pacienţi care au beneficiat de un anumit tip de tratament.

O meta-analiză este în general iniţiată atunci când există controverse asupra efectului terapeutic real al unui tratament, în general când diversele studii clinice raportează rezultate aparent contradictorii (parţial sau în totalitate) [6].

Structura protocolului unui studiu clinic

Studiile clinice necesită o planificare laborioasă, prima etapă a acestui proces fiind redactarea un *protocol de studiu*, document ce justifică şi motivează intervenţia şi cuprinde o serie de capitole esenţiale aprobării de către comisia de ericǎ.

Structural, protocolul de studiu conţine (8):

- Obiectivele studiului – ce îşi propune să afle investigatorul prin acest studiu?
- Importanţa studiului în contextul datelor disponibile la acel moment
- Structura studiului (detalierea etapelor în timp şi datele de design epidemiologic)
- Descrierea populaţiei ţintă
    - criterii de includere şi de excludere
    - selecţia eşantionului reprezentativ
    - detalii despre stratificare
- Modul în care se va evalua efectul intervenţiei
    - parametrii colectaţi, detalii referitoare la investigaţiile imagistice/biochimice
    - definirea potenţialelor variabile cu rol predictiv
    - definirea posibilelor surse de eroare
    - definirea „end-point-urilor”

- Detalii despre modul în care a fost calculată dimensiunea eşantionului şi modul în care vor fi analizate datele din punct de vedere statistic

Protocolul trebuie să definească tratamentul, strategiile de evaluare pentru un grup de pacienti cu caracteristici bine precizate. Acesta va preciza obiectivele specifice la care trebuie sa raspunda studiul si să justifice direct numarul de pacienti si tipul controalelor necesare pentru a răspunde la întrebarile puse. Succesul sau eşecul unui studiu depinde de cât de bine este scris protocolul. Astfel, un protocol poate fi ambiguu, cu un *design* insuficient sau incomplet documentat, ceea ce conduce la un studiu incapabil sa raspunda la întrebările de interes. Pentru a evita astfel de situaţii, elaborarea unui protocol necesită timp pentru a fi proiectat, scris, revizuit (de mai multe ori) şi eventual revăzut de experţi externi înainte de a se trece la etapa următoare – aprobarea de către *comisia de etică*, alcatuită din medici şi din reprezentanţi ai societătii (pacienţi, preoţi, asistenţi sociali, reprezentanţi ai asociaţiilor pentru pacienţi. Persoana desemnată sa conducă trialul la locul de desfăsurare al acestuia este numit *investigator*. Dacă un trial este este condus de o echipă de cercetători, investigatorul este conducătorul echipei şi se numeşte investigator principal.

Evaluarea şi interpretarea rezultatelor în studiile clinice

Randomizarea reprezintă procesul aleator prin care participanţii la un studiu clinic sunt alocaţi unui braţ de tratament (1); este o tehnică utilizată când nu se cunosc toţi factorii ce pot afecta prognosticul. În prezent, există numeroase programe electronice concepute special pentru a asigura randomizarea în diferitele tipuri de studii (9). Randomizarea garantează că decizia de a trata pacienţii în cadrul unui studiu clinic (adică de a-i include într-un anumit braţ) nu depinde de caracteristicile acestora, rezultatele fiind astfel clar atribuite diferenţelor de tratament şi nu celor între grupele prognostice ale pacienţilor trataţi (previne eroarea de selecţie subiectivă). Randomizarea nu garantează însă validitatea testelor statistice utilizate pentru a compara tratamentele, ci doar echilibrarea distribuţiei factorilor prognostici în grupele de tratament.

Deoarece în studiile de dimensiuni mici sau medii, distribuţia randomizată a pacienţilor este susceptibilă să nu poată aloca un număr egal pentru fiecare grup (braţ) de tratament, în acest caz se poate utiliza randomizarea stratificată, adică distribuţia pacienţilor în funcţie de un număr limitat de factori prognostici cunoscuţi.

Stratificarea pacienţilor se face în funcţie de factorii de prognostic cunoscuţi (ex. vârstă, sex, etnie, status de performanţă, extensia bolii); este esenţială în utilizarea rezultatelor studiului clinic pentru decizia terapeutică, ajutând clinicianul să determine dacă un anumit pacient este reprezentat în populaţia unui studiu publicat şi dacă terapia are o şansă rezonabilă de a fi eficace pentru un anumit subgrup de pacienţi. Stratificarea se poate realiza prin metode statistice şi/sau dinamice (ex. tehnica de minimalizare). Acestea din urmă utilizează caracteristicile demografice, tumorale şi terapeutice de bază ale unui număr de pacienţi deja intraţi în studiu pentru a determina „profilul" terapeutic al fiecărui pacient inclus ulterior, în scopul asigurării unui echilibru la nivelul fiecărui nivel al fiecărui factor de stratificare separat (nu este însă necesar pentru toţi factorii posibili existenţi). Este în general recomandat ca procedurile de stratificare să rămână cât mai simple, prin utilizarea unei singure sau a două dintre variabilele prognostice (10). În studii multicentrice stratificarea va fi efectuată de către o singură instituţie.

Studiul de echivalenţă – studiu de fază III conceput cu scopul de a demonstra că două intervenţii (în general, standardul vs. terapia nouă) sunt la fel de eficiente. Acest tip de studii este cel mai frecvent necesar în momentul în care se tentează aprobarea unui medicament generic (care se compară cu roiginalul), unei noi forme de administrare (o formă cu administrare orală a aceluiaşi medicament deja existent în practică în forma i.v.) sau unei noi scheme de administrare (administrarea săptămânală este la fel de eficientă ca şi administrarea de 3 ori pe săptămână, de exemplu). Aceste studii sunt în general de dimensiuni foarte mari deoarece statusul de „echivalent" se oferă atunci când între cele două braţe există diferenţe mai mici de 5% pentru end-point-urile principale (supravieţuirea generală/ supravieţuirea liberă de boală). Din acest motiv, un studiu de echivalenţă la care calculul de putere a studiului a fost făcut corect poate avea nevoie de până la 4000 de pacienţi pentru a demonstra că cele două intervenţii sunt la fel de eficiente (11).

Studiul de non-inferioritate este tot un studiu de fază III cu obiective similare studiului de echivalenţă, însă spre deosebire de acesta necesită înrolarea a mai puţini pacienţi deoarece scopul său nu este de a arăta că cele două intervenţii sunt echivalente, ci de a arăta că intervenţia nouă nu este semnificativ inferioară standardului. Acest design permite încadrarea unor intervenţii care sunt uşor mai puţin eficiente decât standardul ca fiind „non-inferioare" şi este în general utilizat în situaţia în care intervenţia nouă aduce un beneficiu semnificativ economic, o toxicitate semnificativ mai mică sau permite accesul unui segment larg de populaţie la terapie. În prezent, acest design este frecvent criticat deoarece este uneori utilizat ca surogat pentru un studiu de echivalenţă şi pentru că beneficiază în aproape jumătate din cazuri de sponsorizare din industria farmaceutică (12).

Analiza interimară este o evaluare a eficienţei unei intervenţii pe parcursul unui studiu de fază III realizată înainte de încheierea studiului, la un moment prestabilit. Scopul analizei interimare este de a achiziţiona informaţii referitoare la potenţialul beneficiu al noului tratament înainte ca obiectivele primare ale studiului (în general, supravieţuirea generală sau supravieţuirea fără boală) să fie atinse şi cuantificate (11). În urma analizei interimare, studiul clinic poate suferi o serie de modificări la nivelul criteriilor de includere, evaluărilor periodice, frecvenţei administrării substanţei, etc. De asemenea, analiza interimară poate stabili că:

- intervenţie nouă este superioară standardului/placebo-ului, situaţie în care studiul se poate încheia mai repede deoarece nu sunt necesare evaluări suplimentare pentru a determina beneficiile noii terapii
- intervenţia nouă este inferioară standardului/placebo-ului, situaţie în care studiul vafi închis pentru a respecta principiile etice ale studiilor clinice
- studiul nu va oferi răspunsuri certe referitoare la superioritatea uneia din intervenţiile evaluate (beneficiul obţinut până la momentul analizei interimare este mult mai mic decât cel preconizat în cadrul design-ului studiului), situaţie în care studiul poate fi oprit datorită futilităţii sale. Dacă între terapia standard şi intervenţia nouă nu există diferenţe semnificative, acest rezultat nu este acelaşi lucru cu demonstrarea unei echivalenţe între cele două metode terapeutice, deoarece studiul nu a fost conceput pentru acest tip de analiză.

Studiile oarbe (*blinded studies*) sunt studiile în care pacienţilor nu li se comunică în ce tip de tratament (braţ de studiu) au fost distribuiţi. În ***studiile dublu-orb***, nici pacienţii, nici investigatorii nu cunosc această distribuţie. Datele sunt codificate, însă studiul poate fi deschis (*broken blinding*) şi oprit (din motive etice) dacă unul din braţele de tratament determină rezultate foarte bune sau foarte nefavorabile faţă de celălalt (13).

Durata răspunsului se referă la menţinerea răspunsului complet sau parţial, adică intervalul dintre data randomizării şi data instalării progresiei sau a decesului de cauză neoplazică (caz în care este uzual denumită *timp până la progresie*) sau de orice cauză (numită *supravieţuirea fără progresia bolii*). *Durata răspunsului complet* este o variantă rar utilizată, ce cuprinde numai pacienţii cu răspuns complet.

Intervalul fără semne de boală (supravieţuirea fără boală) (pentru trialurile adjuvante) este intervalul de timp dintre data randomizării şi data primei progresii a bolii sau a decesului (oricare eveniment survine primul), în care nu se înregistrează nici o activitate a bolii neoplazice.

Durata supravieţuirii generale este definită ca intervalul de timp între data randomizării şi data decesului.

Datele cenzurate sunt datele pacienţilor dintr-un studiu care:

- sunt încă în viaţă dar au întrerupt medicaţia de studiu,
- au fost pierduţi din urmărire,
- au decedat înaintea progresiei bolii (din alte motive decât boala malignă),
- nu au înregistrat evenimentul de interes (*ex*. progresia bolii, deces) la momentul ultimei informaţii disponibile sau a închiderii bazei de date.

Aceşti pacienţi sunt frecvent excluşi complet din analiza statistică, deoarece datele cenzurate pot vicia semnificativ rezultatele unui studiu – cu cât numărul cazurilor cenzurate este mai mare în raport cu datele studiului general cu atât rezultatele finale sunt mai dificil de interpretat. Rapoartele finale vor include procentul de date cenzurate, vor defini clar raţiunile pentru care acestea au fost cenzurate, şi vor prezenta o variantă a rezultatelor finale al căror calcul a luat în considerare şi datele cenzurate.

Principiul „intenţiei de a trata” (intent-to-treat), aplicat în majoritatea trialurilor, semnifică bazarea rezultatelor pe toţi pacienţii randomizaţi, în funcţie de tratamentul administrat prin randomizare. Astfel spus, pacienţii nu trebuie să fie excluşi dintr-un studiu randomizat decât pentru motive de eligibilitate. Nerespectarea protocolului (deviaţia) trebuie definită cu precizie şi monitorizată, dar pacienţii cu deviaţii de la protocol nu trebuie excluşi din analiza statistică primară, pentru a se menţine compatibilitatea grupelor de tratament conferită de procesul de randomizare (14). De exemplu, pacienţii randomizaţi într-un un braţ de tratament, care din diverse motive au primit un alt tratament din protocol, vor fi analizaţi păstrându-li-se încadrarea în grupul de tratament desemnat prin randomizare; toxicitatea terapeutică va fi însă evaluată pentru tratamentul real primit (15).

Surse de eroare în studiile clinice

Principala sursă de erori în studiile clinice este generată de variabilitatea demografică (vârstă, sex), clinică (status de performanţă, comorbidităţi, grad de activitate fizică, dietă) şi tumorală (markeri, mutaţii, agresivitatea neoplaziei). Din acest motiv, dezideratul studiilor clinice este de a înrola o populaţie cât mai omogenă, aspect exprimat prin predefinirea criteriilor de includere şi excludere. Aceasta în sine este însă tot o sursă de eroare, deoarece vor fi selectaţi doar pacienţii cu status de performanţă bun, fără antecedente de alte neoplazii, fără comorbidităţi semnificative sau anomalii biochimice ce ar putea interfera cu noua terapie (1). Din păcate, acest eşantion nu este reprezentativ pentru toţi pacienţii. Dacă selecţia este prea strictă şi nu oferă o imagine de ansamblu asupra efectului intervenţiei în întreaga populaţie cu acel tip de cancer, aplicabilitatea rezultatelor este discutabilă, la fel şi introducerea lor în practica clinică.

Deşi toate studiile clinice au surse de potenţiale erori, cel mai des discutate în practică sunt cele asociate studiilor de fază II cu un singur braţ (16). Principala sursă de eroare în acest caz constă în imposibilitatea de a compara direct efectul din grupul cu substanţa nouă cu un grup control. Utilizarea grupurilor de control „istorice" ca şi termen de comparaţie este defectuoasă deoarece există variaţii semnificative în ceea ce priveşte condiţiile experimentale, modalitatea de diagnostic şi evaluare, criteriile de includere şi îngrijirea paliativă între cele două loturi (17). O altă sursă de eroare în studiile de fază II o reprezintă numărul relativ mic de pacienţi care poate duce la concluzii experimentale eronate. În practica clinică, situaţii în care un agent este eficient într-un studiu de fază II şi ulterior eşuează în a oferi vreun beneficiu în studiul de fază III sunt relativ frecvente (18).

Aspecte de statistică medicală

Pentru a analiza critic un studiu clinic sunt necesare câteva noţiuni de statistică medicală. De asemenea, este necesar să ţinem cont de faptul că există o diferenţă uneori între efectul semnificativ statistic şi efectul clinic (19). De exemplu, un medicament poate induce o creştere a supravieţuirii la toţi pacienţii (efect statistic), dar această creştere poate fi de doar câteva săptămâni, aspect pe care calculul matematic nu reuseşte să îl evidenţieze prin evaluarea coeficientului „p". In acest caz, substanţa are un efect semnificativ statistic, dar din punct de vedere clinic beneficiile utilizării acesteia sunt limitate. Din acest motiv, considerăm necesară trecerea în revistă a celor mai frecvent utilizate noţiuni de statistică medicală.

Valoarea p

Exprimă probabilitatea ca o diferenţă între două seturi de date să fie o consecinţă a întâmplării. Cu cât valoarea sa este mai mică, cu atât este mai probabil ca diferenţa dintre date să nu fie întâmplătoare, ci consecinţa unui efect real al intervenţiei evaluate.

Exemplu – se evaluează valorile LDH la două loturi de pacienţi oncologici, una tratată cu medicamentul X (nou) şi una cu medicamentul Y (standard). Prin introducerea datelor într-un program statistic, se realizează automat comparaţia între valorile LDH din grupurile X şi Y şi se generează o valoare „p". Un $p = 0.05$ semnifică faptul că probabilitatea ca diferenţele între valorile medii ale LDH din grupul X şi valorile LDH din grupul Y să fie întâmplătoare (aleatorii) este <5%.

Puterea studiului

Orice trial clinic de fază II sau III necesită un calcul prealabil pentru a determina câţi pacienţi trebuie incluşi în studiu pentru ca eşantionul să fie reprezentativ. Acest calcul ţine cont de 4 factori principali: rata de erori de tip I, rata de erori de tip II, mărimea efectului şi variabilitatea grupului ţintă (11).

Intervalul de confidenţă

Informaţia conform căreia o intervenţie X este statistic semnificativ diferită faţă de o intervenţie Y însemnă, de fapt, că toate valorile din grupul X au fost uniform mai mici (sau mai mari) decât cele din grupul Y. Din păcate, „p"-ul nu permite aprecierea diferenţei reale între cele două grupuri şi nici cât de cert este acest beneficiu al uneia din intervenţii. Din acest motiv, pe lângă „p", studiile clinice raportează, pe de o parte, diferenţa reală, numerică, observată între cele două loturi („point estimate") şi, de asemenea, estimează gradul de certitudine cu care este emisă ipoteza de superioritate al unui lot faţă de altul (intervalul de confidenţă - IC). Cu cât un studiu clinic este de mai mari dimensiuni, cu atâta este mai probabil ca rezultatele generate să aibă un risc de eroare mai mic (20).

Analiza supravieţuirii

Datele de supravieţuire (şi într-o mai mică măsură răspunsul tumoral) oferă indicaţii asupra evoluţiei bolii şi rezultatelor terapeutice. Majoritatea studiilor clinice ilustrează rezultatele prin intermediul curbele de supravieţuire generală (*overall survival*, OS), fără boală (*disease-free survival*, DFS) sau fără progresie (*progression-free survival*, PFS), care presupun calcularea supravieţuirii la un moment dat pentru fiecare pacient (21).

Calcularea curbelor de supravieţuire se poate face prin:

- metoda *life table*s (actuarială, Berkson-Gage) reprezintă un tabel divizat pe grupe de vârstă, care exprimă probabilitatea ca o persoană de o anumită vârstă să decedeze în cursul anului respectiv de viaţă, de unde poate fi derivată speranţa de viaţă pentru acea persoană la diferite vârste.
- metoda Kaplan-Maier calculează supravieţuirea la momentul fiecărui deces, şi nu doar la intervale lungi de timp; prezintă astfel avantajul de a fi mai exactă şi este utilizată mai frecvent în practica clinică.

Compararea a două curbe de supravieţuire se efectuează cu ajutorul testului *log-rank* (Mantel-Haenszel) care se bazează pe principiul că frecvenţa deceselor în două grupe de pacienţi va fi egală dacă tratamentele sunt la fel de eficace, sau diferită când unul dintre tratamente este mai eficace ca celălalt (20).

În funcţie de obiectivele propuse, se pot recomanda şi alte tipuri de analize:

- Pentru aprecierea datelor legate de răspunsul terapeutic se va utiliza testul chi pătrat ($\chi 2$, semnificativ când $p<0,05$).
- Rolul factorilor prognostici principali va fi evaluat prin analiza multivariată.
- Model*ul Cox* (al hazardelor proporţionale) este recomandat pentru studiul timpului până la eveniment, în cazul în care în analiză sunt implicate mai multe variabile, iar *regresia logistică* poate fi utilizată pentru obiective cu valori binare multiple.

Stratificarea retrospectivă sau modelele multivariate pot fi utilizate pentru a ajuta compararea regimurilor terapeutice studiate, ţinând cont de un posibil efect al unui anumit factor prognostic independent. Ca o regulă generală, nu se recomandă nici o *analiză de subgrup* (compararea tratamentelor numai intr-un subgrup de pacienţi) dacă nu este prespecificată în protocolul de studiu. Chiar şi în acest caz, orice analiză de subgrup trebuie interpretată cu precauţie (15).

Rezumat

Studiile clinice reprezintă una din principalele modalităţi prin care se poate determina eficacitatea reală a unei intervenţii terapeutice.

Progresul unei molecule noi de la cercetarea fundamentală la aprobarea globală presupune cel mai frecvent parcurgerea a mai multe etape, marcate prin diferite tipuri de studii clinice de fază I, II şi III

Studiile de fază IV urmăresc efectele pe termen lung şi foarte lung ale unei substanţe, eficacitatea sa în populaţie neselectată, precum şi incidenţa efectelor secundare rare.

Metaanaliza reprezintă o analiză critică ce sistematizează şi evaluează toate studiile clinice disponibile la un moment dat cu scopul de a răspunde unei controverse (rezultate diferite în cadrul studiilor de fază III care evaluează aceeaşi intervenţie şi sunt comparabile din punct de vedere al populaţiei şi obiectivelor).

Planificarea şi elaborarea unui studiu clinic reprezintă un moment crucial pentru succesul acestuia; eşecul de a obţine o stratificare corectă, ca şi metodologia defectuoasă, pot compromite serios valabilitatea unui studiu.

Asigurarea accesului larg la studiile clinice este un obiectiv important al oncologiei moderne.

Bibliografie

1. Amir E, Tannock I. Guide to Clinical Studies. In: Tannock I, Hill R, Bristow R, Harrington L, editors. The Basic Science of Oncology. Fifth. McGraw-Hill Education LLC; 2013. p. 529–52.
2. DeVita VTJ, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Principles & Practice of Oncology 10th Edition. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
3. Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, Mushti S, He K, Libeg M, et al. FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. Oncologist. 2016 May;21(5):634–42.
4. Dyer O. FDA announces fast track approval of new drug for lung cancer. BMJ. 2003 May 10;326(7397):1004.
5. Miron L. Terapie Oncologica. Optiuni bazate pe dovezi. Iasi: Editura Institutului European; 2008.
6. Suvarna V. Phase IV of Drug Development. Perspect Clin Res. Medknow Publications; 2010 Apr;1(2):57–60.

7. Kestin I. Statistics in medicine. Anaesth Intensive Care Med. 2015;16(4):200–7.
8. Hulley S, Cummings S, Browner W, Grady D, Newman T. Designing Clinical Research. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2013.
9. Xiao L, Huang Q, Yank V, Ma J. An easily accessible Web-based minimization random allocation system for clinical trials. J Med Internet Res. JMIR Publications Inc.; 2013 Jul 19;15(7):e139.
10. Chou W-C, Wang F, Cheng Y-F, Chen M-F, Lu C-H, Wang C-H, et al. A simple risk stratification model that predicts 1-year postoperative mortality rate in patients with solid-organ cancer. Cancer Med. 2015 Nov;4(11):1687–96.
11. Logan B. Clinical Trials and Biostatistics. In: Hensley M, editor. ASCO-SEP Medical Oncology Self-Evaluation Program. First. Alexandria: American Society of Clinical Oncology; 2016. p. 93–112.
12. Riechelmann RP, Alex A, Cruz L, Bariani GM, Hoff PM. Non-inferiority cancer clinical trials: scope and purposes underlying their design. Ann Oncol. 2013 Jul 1;24(7):1942–7.
13. Day SJ, Altman DG. Statistics notes: blinding in clinical trials and other studies. BMJ. BMJ Group; 2000;321(7259):504.
14. Gupta SK. Intention-to-treat concept: A review. Perspect Clin Res. Medknow Publications; 2011 Jul;2(3):109–12.
15. Pocock SJ, McMurray JJV, Collier TJ. Statistical Controversies in Reporting of Clinical Trials: Part 2 of a 4-Part Series on Statistics for Clinical Trials. J Am Coll Cardiol. 2015;66(23):2648–62.
16. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS, Halabi S. Design Issues in Randomized Phase II/III Trials. J Clin Oncol. 2012 Feb 20;30(6):667–71.
17. Bailar J, Hoaglin D. Medical Uses of Statistics. 3rd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Ltd.; 2009.
18. Sharma MR, Karrison TG, Jin Y, Bies RR, Maitland ML, Stadler WM, et al. Resampling phase III data to assess phase II trial designs and endpoints. Clin Cancer Res. NIH Public Access; 2012 Apr 15;18(8):2309–15.
19. Crowley J, Hoering A, editors. Handbook of Statistics in Clinical Oncology. 3rd ed. Boca Raton, FL: Chapman&Hall/CRC Taylor & Francis Group; 2012.
20. Pocock SJ, McMurray JJV, Collier TJ. Making Sense of Statistics in Clinical Trial Reports: Part 1 of a 4-Part Series on Statistics for Clinical Trials. J Am Coll Cardiol. 2015;66(22):2536–49.
21. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 12: survival analysis. Crit Care. BioMed Central; 2004 Oct;8(5):389–94.
22. Laurenția Galeș, Anca Zgură. Studii clinice și cercetarea în oncologie. Oncologie generală, manual universitar. București, 2019.

CAPITOLUL

XVII

METODELE ENDOLAPAROSCOPICE DE DIAGNOSTIC ȘI OPERAȚIILE MINIINVAZIVE ÎN TUMORILE MALIGNE

Victor Șchiopu, Patricia Ghidirim, Vitalie Godoroja

Metodele endoscopice și operațiile miniinvazive

În 1805 medicul Philip Bozzini a inventat un dispozitiv pentru cercetarea cavității vezicii urinare. În 1953, chirurgul francez Francois Desormeaux a prezentat un aparat numindu-l endoscop, cu ajutorul acestui aparat se putea vizualiza esofagul, vezica urinară, uterul și rectul. În 1868 Adolph Kussmaul a folosit acest endoscop pentru inspectarea părții proximale a stomacului. Johann von Mikulicz (Germania) a modificat în 1881 un cistoscop cu ajutorul căruia a examinat esofagul și stomacul construind pentru acest aparat un instrumentar auxiliar. Astfel a putut diagnostica un cancer atât esofagian cât și gastric la diferiți bolnavi.

Istoric deosebim câteva perioade:

- perioada I (1881-1932) – folosirea aparatelor rigide (gastroscopul lui Mikulicz și Kelling);
- perioada a II-a (1932-1958) – folosirea endoscoapele semiflexibile cu lentilă de tip Benedict, etc.
- Perioada a III-a – în 1958 savantul american Basil J. Hirschovitz și colaboratorii au construit primul fibrogastroscop pe baza opticii cu fibre (firma AKMI, SUA).

La începutul anilor 1960 firma AKMI, SUA și firmele japoneze ”Olympus”, ”Machida” au elaborat și au început să producă în serie diferite endoscoape, ce permiteau vizualizarea tuturor organelor cavitare.

În Republica Moldova primii specialiști care au implementat bronhoscopia au fost Alexandru Gladkov, Grigori Bronștein, Ion Moiș în anii 50 ai secolului XX. Au perfectat investigațiile bronhoscopice profesorul Nicolae Gladun, Petru Levcenco și alții. Investigațiile gastro-intestinale endoscopice au fost implementate de către Konstantin Kulbacinîi (gastroscopia), Semion Iulikov și Ion Brenișter (fibrocolonoscopia).

Laparoscopia în Republica Moldova a fost implementată de către Semion Coșciug, ulterior, perfectată de către Grigore Beșleaga și Elizar Kovali – ultimul a editat pentru prima dată în Uniunea Sovietică un atlas de laparoscopie diagnostică.

Omul, savantul, organizatorul serviciului endoscopic și laparoscopic în Republica Moldova este considerat Guțu Vasile.

Pe lângă organizarea serviciului endolaparoscopic domnul Guțu Vasile a fost persoana care a fondat cursul de pregătire a tinerilor specialiști în domeniul respectiv, atașat la Catedra de chirurgie de perfecționare a medicilor.

În legătură cu faptul că metodele radiologice de diagnostic al tumorilor nu mai îndestulau pe deplin cerințele clinicienilor au fost pe larg implementate metodele endoscopice descrise mai sus.

Cu toate că metodele descrise confirmau diagnosticul tumorilor, benignitatea și malignitatea lor nu putea fi determinată cu certitudine. Era necesară confirmarea malignității doar prin examenul morfologic al tumorii. Această certitudine de diagnostic morfologic a fost posibilă doar cu construcția și invenția unor aparate speciale care permiteau nu doar vizualizarea tumorii cu caracteristica formelor de creștere, dar și prelevarea bioptatului pentru examenul citohistopatologic. Astfel au fost construite esofagoscopul, gastroscopul, cistoscopul, laringoscopul, bronhoscopul ce permiteau vizualizarea și prelevarea bioptatului pentru examenul morfologic. Însă aparatele sus numite erau de construcție rigidă, investigațiile endoscopice prezentau mari dificultăți din cauza provocărilor dureroase în manoperele efectuate și s-a purces la căutarea unor aparate mai flexibile, care permitea efectuarea acestei proceduri mult mai simplă de scurtă durată indoloră cu vizualizarea globală și totală a organelor respective. Totodată facilita prelevarea bioptatului din tumorile organelor sus numite. Pe baza construcției fibrogastroscopului au fost inventate și construite și alte tipuri de aparataje cum ar fi: bronhoscopul, fibrocolonoscopul, fibrorectosigmoidoscopul care la rândul lor au permis vizualizarea bronhiilor, rectului, sigmoidului și colonului, de asemenea totalmente și cu posibilități de prelevare a bioptatului pentru examenul citohistopatologic.

Cât privește operațiile miniinvazive endoscopice mai frecvent se efectuează înlăturarea tumorilor benigne (polipi, papiloame și altele). Prin fibrogastroscop se înlătură polipii gastrici, iar uneori se efectuează și tumorectomii în cancerul gastric superficial la bolnavii tarați cu patologii concomitente grave. De asemenea se efectuează polipectomia și tumorectomia în polipoza și tumorile superficiale ale rectului și colonului. Prin cistoscop se înlătură papiloamele vezicii urinare cu examenul histopatologic.

De ultimă oră se efectuează examenul imunohistochimic în cazul, când este prelevat suficient țesut și în necesitatea de a efectua un diagnostic diferențiat al tumorilor.

Laparoscopia și chirurgia miniinvazivă în patologia oncologică

Scurt istoric. Primele tentative documentate de examinare a cavităților anatomice ale corpului uman, utilizând o sursă de iluminare sunt atribuite medicului arab Abulkasim (936-1013) [1]. Deși procedura a avut succes, vătămarea termică provocată de sursa de lumină a limitat utilitatea tehnicii date. Descoperirile și îmbunătățirile opticii în a doua jumătate a secolului al XIX-lea a sporit interesul pentru procedura dată.

La sfârșitul secolului al XIX-lea, în Europa, în special în Austria și Germania, multe centre au început să studieze și să dezvolte endoscopia și laparoscopia. Kussmaul a folosit un endoscop primitiv pentru a inspecta stomacul unui înghițitor de sabie profesionist și mai târziu, în 1869, Karl Stoerk, otorinolaringolog austriac, a inspectat esofagul unui pacient, utilizând un instrument format din diferite segmente articulate care puteau fi ghidate după introducere. În 1901, Georg Kelling [2], medic german,

a utilizat termenul „celioscopie” în descrierea folosirii lui a unui cistoscop pentru a examina cavitatea peritoneală la câine, folosind și insuflarea cu aer. În 1910, Jacobaeus [3], medic suedez, a raportat prima utilizare a celioscopiei la om, iar în 1912 a publicat o serie de 97 de pacienți la care a fost aplicată celioscopia [4].

Heinz Kalk s-a bazat pe opera lui Jacobeus și, de fapt, a deschis o școală pentru laparoscopie în Germania anilor ,20. El a înfăptuit o serie de progrese cheie, inclusiv introducerea telescopului în unghi, precum și descrierea unei proceduri multiport pentru efectuarea biopsiilor hepatice. Un alt aport modernist în tehnica laparoscopiei l-a avut Veress în 1938, prin inventarea unui ac pentru a induce pneumoperitoneul. În următorii 40 de ani, o serie de chirurgi au contribuit la perfecționarea laparoscopiei prin variația numărului de porturi precum și plasarea trocarelor de lucru. Cu toate acestea, utilizarea laparoscopiei a stagnat o perioadă față de curentul general al practicii clinice. Era modernă a laparoscopiei începe cu Kurt Semm, ginecolog german, care a introdus insuflatorul automat în anii ,70 [6], care a oferit posibilitatea de a regla automat fluxul de gaze și presiune intra-abdominală, ce a redus semnificativ incidența perforațiilor intestinale, precum și lezarea altor structuri intra-abdominale și retroperitoneale în timpul manipulărilor laparoscopice[7]. Contribuțiile lui Semm nu s-au încheiat cu insuflatorul automat. El a dezvoltat un termocoagulator pentru a reduce rata leziunilor cauzate de cauterizarea unipolară. De asemenea, el a dezvoltat lentila în unghi, pensa cârlig ”hook-ul” care i-a permis o mai bună vizualizare și manipulare a organelor pelvine în timpul manevrelor laparoscopice. De fapt, până în 1984, Semm efectuase peste 14.000 de proceduri laparoscopice cu o rată a complicațiilor generale de 0,28% [8]. În ciuda acestor progrese obținute, doar în 1988 a fost efectuată prima colecistectomie laparoscopică de către Mouret în Franța [9] și McKernan și Saye [10] în Statele Unite, procedură care a obținut o acceptare pe scară largă. În ultimul deceniu, utilizarea laparoscopiei s-a extins în aproape toate disciplinele chirurgicale, oncologia chirurgicală nefiind o excepție. De fapt, o mare parte din activitatea timpurie a lui Jacobeus în 1910 a fost centrată pe diagnosticul patologiilor maligne. Astăzi, datorită numeroaselor progrese și rafinamente obținute în procedurile laparoscopice, utilizarea laparoscopiei în diagnosticul, stadializarea și tratamentul chirurgical al patologiilor maligne a devenit un standard de aur.

Generalități. Laparoscopia este o procedură chirurgicală miniinvazivă care se realizează în cavitatea abdominală, abordul efectuându-se prin incizii foarte mici ale peretelui abdominal, spațiul de manevră efectuându-se prin menajarea pneumoperitoneului, iar vizibilitatea organelor se face cu ajutorul unui sistem de iluminare și vizualizare – laparoscop.

Termenul ”laparo” provine din limba greacă, ceea ce înseamnă flanc (regiunea corpului între coaste și șolduri). Laparoscopia (abordul miniinvaziv) este intervenția chirurgicală ideală pentru pacient deoarece folosește câteva incizii foarte mici în comparație cu chirurgia clasică.

Actul chirurgical miniinvaziv (”laparoscopic”) este posibil doar dacă sala de operație este dotată cu tehnică adecvată care să formeze:

- Circuit de insuflare
- Circuit de imagine
- Circuit de electrochirurgie
- Circuitul de spălare-aspirație.

Chirurgia laparoscopică este utilizată cu scop diagnostic sau terapeutic.

Laparoscopia exploratorie, denumită și laparoscopie de diagnostic, este o metodă miniinvazivă, utilizată pentru vizualizarea și stadializarea patologiilor organelor abdominale prin inspecția directă a acestora. Laparoscopia exploratorie permite atât efectuarea biopsiei tisulare cât și obținerea materialului biologic, necesar pentru studiul culturii în cazul patologiilor inflamatorii intraabdominale [11, 12].

Principalele avantaje ale laparoscopiei diagnostice față de laparotomia tradițională deschisă sunt următoarele:

- Morbiditate post-operatorie redusă
- Diminuarea sindromului dolor în perioada post-operatorie
- Reducerea perioadei de spitalizare

Laparoscopia exploratorie este utilă pentru a confirma un diagnostic clinic definitiv ori de câte ori există o dilemă în acest aspect.

Laparoscopia diagnostică este o metodă de stadializare extrem de necesară la pacienții cu patologie oncologică (de exemplu, cancer esofagian, gastric, pancreatic, veziculei biliare sau canal biliar; metastaze hepatice solitare/rezecabile și limfoame). Efectuând o stadializare precisă, laparoscopia diagnostică permite selectarea pacientului pentru o rezecție curativă sau chimioterapie/radioterapie neoadjuvantă, evitând în același timp laparotomia neterapeutică.

Indicații pentru laparoscopie în oncologie

Stadializarea patologiei oncologice ale organelor intra-abdominale

Un procent semnificativ de cancere ale organelor intra-abdominale se dovedește a fi nerezecabil din cauza unei boli metastatice sau a avansării locale, în pofida unei concluzii preoperatorii care sugerează o tumoră potențial rezecabilă. Uneori, acești pacienți ar fi fost supuși laparotomiei explorative cu complicații asociate și întârziere în inițierea chimioterapiei adjuvante sau paliative.

Laparoscopia diagnostică pentru stadializarea precisă a patologiilor oncologice maligne intra-abdominale se efectuează drept component standard în managementul clinic pentru un număr mai mare de tipuri diferite de cancer. [11, 21, 22, 23] Laparoscopia de stadializare este utilă în evaluarea patologiilor maligne intraabdominale în următoarele aspecte:

- Diagnosticul precis al tumorilor
- Evitarea laparotomiei neterapeutice la pacienții cu boală metastatică
- Posibilitatea excluderii bolii metastatice și obținerea biopsiei tisulare înainte de inițierea chimioterapiei neoadjuvante

- Posibilitatea de a efectua biopsia ganglionilor (limfoame) sau de efectuare a citologiei lavajului peritoneal pentru a excluderea prezenței metastazelor peritoneale oculte
- Identificarea pacienților cu maladie locală avansată (tumoră fixată sau invazie vasculară) atunci când nu există dovezi de metastaze la distanță
- Selectarea tratamentului paliativ adecvat la pacienții cu maladie avansată sau metastatică
- Înainte de laparotomia definitivă după terminarea chimioterapiei neoadjuvante pentru a evalua răspunsul la tratament sau evoluția bolii
- Evaluarea efectului terapiei citoreductive cu chimioterapie hipertermică intraperitoneală la pacienții cu carcinomatoză peritoneală în momentul intervenției chirurgicale [24].

Rolul laparosopiei în cancerul esofagian

Avantajele laparoscopiei în cancerul esofagian:

- Excluderea avansării la distanță (metastaze peritoneale sau hepatice);
- Evaluarea statutului ganglionilor limfatici intra-abdominali;
- Stabilirea câmpului de iradiere în cazul tratamentului radioterapic paliativ;
- Confirmarea eligibilității cazului pentru studii, aprecierea specificului tratamentului neoadjuvant în cadrul tratamentului combinat bazat pe stadializarea corectă a maladiei;
- Posibilitatea instalării jejunostomiei de alimantație în timpul aceleași ședințe laparoscopice. Amplasarea laparoscopică a jejunostomiei, îmbunătățește starea nutrițională a acestor pacienți și poate preveni necesitatea unor proceduri suplimentare, cum ar fi gastrostomia endoscopică percutanată (PEG), care poate fi dificil de efctuat din punct de vedere tehnic.

Rolul laparoscopiei în cancerul gastric

Unii autori au raportat că laparoscopia diagnostică are o precizie de 89-100% pentru stadializarea corectă a carcinomului gastric, identifică metastazarea ocultă sau cazurile nerezecabile și evită laparotomia neterapeutică la 13-57% dintre pacienți, în pofida unui bilanț imagistic preoperator negativ. [30, 31]

Laparoscopia diagnostică are o sensibilitate destul de mare (90-96%) pentru identificarea metastazelor în ficat, pe peritoneu și în ganglioni, comparativ cu ultrasonografia (23-37%) sau CT (28-52%). Ca și în cancerul pancreatic, laparoscopia diagnostică combinată cu endosonografia a sporit gradul de depistare a metastazelor hepatice, iar citologia lavajului peritoneal a îmbunătățit identificarea metastazelor peritoneale oculte cu 10-15%. [31]

În ultimii ani, managementul carcinomului gastric a evoluat de la tratamentul chirugical paliativ sau curativ la un plan mai complex de abordare terapeutică care include chimioterapia neoadjuvantă și, în cazul afecțiunilor esofagiene distale cu trecere pe stomac, radioterapie. Stadializarea laparoscopică a carcinoamelor gastrice

a permis elaborarea unor criterii exacte care definesc cu exactitate pacienții pasibili pentru rezecție și gastrectomie imediată sau cei care ar trebui să urmeze, pentru îmbunătățirea rezultatelor, terapia neoadjuvantă, scutindu-i pe pacienții cu patologie oncologică ”depășită” de extenuarea biologică și morbiditatea unei laparotomii. Deoarece supraviețuirea după rezecții pentru cancerul gastric avansat nu s-a schimbat în ultimii 60 ani, în ciuda unor progrese majore în tehnica chirurgicală, terapia multimodală ajutată de laparoscopie, poate reprezinta un pas important în obținerea unor rezultate favorabile la pacienții cu această patologie.

Rolul laparoscopiei în cancerul de pancreas

În ciuda progreselor înregistrate în ultimii ani în domeniul diangosticului imagistic (TC, USG, imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) și tomografie cu emisie de pozitroni (PET)), 15-40% dintre pacienții cu cancer pancreatic ale căror tumori erau considerate rezecabile au fost nerezecabile în momentul laparotomiei, tumorile fiind avansate local și la distanță (prezența metastazelor). Astfel, efectuarea laparoscopiei de stadializare este dictată pentru a evita laparotomia necurativă, cu excepția cazurilor, când cancerul pancreatic este complicat cu obstrucția căilor biliare și apariția icterului, și stenoza duodenală.

Sensibilitatea, specificitatea și acuratețea laparoscopiei diagnostice în identificarea adenocarcinomului pancreatic imagistic-ocult, nerezecabil este de 94% (93-100%), 88% (80-100%) și respectiv 89% (87-98%).

Laparotomia necurativă poate fi evitată la 4-36% dintre pacienți, dar nu în toate cazurile. La 5-7% dintre pacienți, tumorile se consideră rezecabile în urma evaluării laparoscopice, iar în momentul tentativei de rezecție se descoperă că tumorile sunt nerezecabile, cauza fiind invazia vasculară ocultă, tumorile invsdează alte organe sau se decelează metastaze ganglionare. [34]

În momentul suplinirii laparoscopiei diagnostice cu endosonografia, acuratețea diagnosticului procedurii crește cu 12-14%; cu toate acestea, puțini chirurgi și centre au abilitățile și echipamentele necesare pentru a efectua și a interpreta imaginile endo-US. Citologia lavajului peritoneal poate îmbunătăți și mai mult detectabilitatea metastazelor oculte la 7-15% dintre pacienți; cu toate acestea, restricțiile de timp pot împiedica identificarea și este posibil ca citopatologii experți să nu fie disponibili. [32]

Într-un studiu comparativ efectuat de către Sell și colab., aceștia au demonstrat că pacienții cărora li s-au efectuat laparoscopie de stadializare după care au fost supuși tratamentului chimioterapic au avut o speranță de viață mai mare comparativ cu cei care au fost supuși laparotomiei exploratorii. [33]

Rolul laparoscopiei în patologia oncologică a ficatului

Laparoscopia de stadializare este indicată la pacienții cu tumori hepatice primare atunci când datele imagistice preoperatorii sugerează o tumoră ”potențial” rezecabilă și o rezervă hepatică restantă adecvată. Deși incidența metastazelor peritoneale este o cazuistică la acești pacienți, laparoscopia diagnostică combinată cu ultrasonografia laparoscopică (LUS) permite evaluarea întregului parenchim hepatic și permite

determinarea exactă a dimensiunilor tumorale, localizarea acesteia și numărul tumorilor hepatice, precum și a potențialei invazii vasculare.

Laparoscopia diagnostică combinată cu LUS are o sensibilitate de 63-67% în identificarea unei tumori nerezecabile la pacienții cu cancer hepatic și o rată de evitare a laparotomiei neterapeutice de 25-40%. Laparoscopia diagnostică cu LUS are o sensibilitate de 96-100% pentru leziunile mai mari de 2 cm în comparație cu o sensibilitate de 35-40% pentru CT trifazic. Cu toate acestea, laparoscopia diagnostică poate avea, de asemenea, rezultate fals-negative în 5-15% din tumorile hepatice primare. [21,22,34]

Tratamentul chirurgical prin abord laparoscopic în cancerul hepatic este mai defectuos comparativ cu cel al altor organe din cauza riscurilor majore de sângerare, emboliei aeriene și dificultăților de expunere a tumorii în timpul actului chirurgical. Pe măsură ce instrumentarul laparoscopic precum și abilitățile chirurgicale au avansat, diagnosticul exact și stadializarea cancerului de ficat prin laparoscopie și LUS a devenit un act diagnostic foarte util. Rezecțiile tumorilor hepatice benigne, inclusiv a chisturilor, localizate în segmentele periferice sunt tehnic relativ simple de efectuat fiind asociate cu o perioadă de recuperare mai scurtă în comparație cu abordările deschise. [35]

Rezecția tumorilor maligne hepatice este mult mai dificilă și tendențioasă din cauza amplasamentului, de cele mai dese ori, în apropierea vaselor centrale și a ducturilor biliare. Cu toate că hemoragia și bilioragia sunt complicațiile mai frecvente, decât în rezecțiile periferice, fezabilitatea rezecțiilor hepatice laparoscopice a fost demonstrată prin studii comparative pentru tumori primare (carcinomul hepatocelular, cololangiocarcinom) și tumorile hepatice secundare localizate în segmentele II-VII. [36-38]

Urmărirea în timp a pacienților supuși rezecțiilor laparoscopice pentru patologia malignă a ficatului a demonstrat aceleași rezultate ca în cele laparotomice.

Rolul laparoscopiei în patologia oncologică a colonului și rectului

Chirurgia laparoscopică pentru colon a fost descrisă pentru prima dată în anii ’90. [39] În scurt timp abordarea laparoscopică a cancerelor colorectale a devenit procedeul cel mai apreciat de chirurgi și pacienți datorită miniinvazivității și perioadei post-operatorii de recuperare scurtă. Pacienții cu cancer colorectal primar, fără dovezi a existenței metastazelor, rareori beneficiază de laparoscopie diagnostică, datorită randamentului său scăzut în identificarea metastazelor oculte sau subclinic-manifeste, dar și pentru că majoritatea pacienților suportă o colectomie (laparoscopică sau deschisă) cu intenție curativă sau ca paliere pentru hemoragie, obstrucție sau perforație.

Au fost efectuate mai multe studii clinice randomizate mari pentru a determina eficacitatea chirurgiei laparoscopice pentru cancerul de colon: ”Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection” în Olanda, ”Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study

Group" în SUA, "Conventional versus Laparoscopic-assisted Surgery in Colorectal Cancer (CLASICC)" în Marea Britanie. Aceste studii au comparat rezultatele obținute în urma efectuării colectomiei laparoscopice cu chirurgia deschisă în baza numărului ganglionilor limfatici înlăturați, marginilor de rezecție negative și dimensiunea specimenului înlăturat. Aceleași studii au demonstrat că în grupurile supuse unei rezecții laparoscopice, timpul intervențiilor a fost mai îndelungat comparativ cu abordul clasic, consumul de narcotice și analgezice a fost considerabil mai mic [44], ileusul paralitic postoperator a fost mai scurt, combinat cu aportul oral de alimente mai precoce [45-48] și durata spitalizării mai scurtă.

Obiectivul principal urmărit în chirurgia oncologică este speranța de viață a pacienților tratați. Deoarece majoritatea recurențelor apar în primii 3 ani după operație principalul obiectiv urmărit în aceste studii clinice randomizate controlate a fost speranța de viață la 3 ani. Rezultatelor studiilor au demonstrate o mediană a speranței de viață cuprinsă între 52-95 luni. Rata conversiilor la colectomie prin laparotomie a constituit 11-30%, factorii determinanți fiind IMC (indicele masa corporală) și gradul de avansare loco-regională a tumorii. [49]

În ceea ce privește patologia oncologică a rectului, excizia în totalitate a mezorectului este standardul de aur în adenocarcinomul rectal, fiind asociată cu o rată mai mică a recurențelor locale.

Mai multe studii randomizate care au studiat chirurgia laparoscopică a cancerului rectal, au arătat siguranța și fezabilitatea rezecției laparoscopice a cancerului rectal cu certe beneficii pe termen scurt. [51-53]

În concluzie: în mâini experimentate, chirurgia laparoscopică pentru cancerul colonic și al rectului are rezultate similare cu chirurgia deschisă, dar are avantaje certe pe termen scurt. Chirurgii cu experiență în chirurgia laparoscopică a colonului și rectului pot oferi această opțiune în condiții de siguranță, chirurgia deschisă fiind și ea acceptată.

La ora actuală laparoscopic pot fi efectuate operații oncologice cu scop radical al tumorilor cu sediul în orice organ al cavității abdominale.

În clinica gastrologie a IMSP Institutul Oncologic la ora actuală au fost efectuate laparoscopic diferite tipuri de rezecții pe motive de cancer (ovariectomia, colecistectomia, rezecții de ficat, rezecții de sigmoid, suprarenal și nefrectomie).

Cel mai important eveniment din cadrul operațiilor laparoscopice efectuate în clinica respectivă se înscrie splenectomia pe motive de patologii hematologice. Această operație a fost în premieră efectuată în 2010 și de atunci au mai urmat încă 70 de astfel de operații.

La ora actuală operațiile laparoscopice în unele țări dezvoltate economic și, inclusiv, în România sunt efectuate robotic, dacă instituția medicală dispune de aparatul Da Vinci.

Bibliografie

1. Kelling G (1901) Uber Oesophagoskopie, Gastroskopie und Colioskopie. Munch Med Wochenschr 49:21-24
2. Jacobaeus HC (1910) Uber die Moglichkeit, die Zystoskopie bei Untersuchung serioser Hohlungen anzuwenden. munch Med Wochenschr 57:2090-2092
3. Jacobaeus HC (1912) Uber Laparo- und Thorakoskopie. Beitr Klin Tuberk 25:185-354
4. Bernheim BM (1911) Organoscopy: cystoscopy of the abdominal cavity. Ann Surg 53:764
5. Semm K (1987) Operative manual for endoscopic abdominal surgery (translated by ER Friederich). Year Book of Medical Publishers, Biermann Verlag, Koln
6. Semm K (1984) Endoscopic intraabdominal surgery. Christian-Albrechts-Universitat, Kiel, Germany
7. Dubois F, Berthelot G, Levard H (1989) Cholecystectomy par coelioscopy. Nouv Presse Med 18:980-982
8. [Guideline] Guidelines for diagnostic laparoscopy. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. Available at https://www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-diagnostic-laparoscopy/. April 2010; Accessed: January 14, 2020.
9. Karateke F, Özdoğan M, Özyazıcı S, Daş K, Menekşe E, Gülnerman YC, et al. The management of penetrating abdominal trauma by diagnostic laparoscopy: a prospective non-randomized study. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2013 Jan. 19 (1):53-7. [Medline].
10. [Guideline] Pearl JP, Price RR, Tonkin AE, Richardson WS, Stefanidis D. SAGES guidelines for the use of laparoscopy during pregnancy. Surg Endosc. 2017 Oct. 31 (10):3767-3782. [Medline]. [Full Text].
11. Chua YJ, Cunningham D. The UK NCRI MAGIC trial of perioperative chemotherapy in resectable gastric cancer: implications for clinical practice. Ann Surg Oncol. 2007 Oct. 14 (10):2687-90. [Medline].
12. Mirza A, Galloway S. Laparoscopy, computerised tomography and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of gastric and gastro-oesophageal junction cancers. Surg Endosc. 2016 Jul. 30 (7):2690-6. [Medline].
13. Fukagawa T. Role of staging laparoscopy for gastric cancer patients. Ann Gastroenterol Surg. 2019 Sep. 3 (5):496-505. [Medline].
14. Kodera Y, Fujiwara M, Ohashi N, Nakayama G, Koike M, Morita S, et al. Laparoscopic surgery for gastric cancer: a collective review with meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Surg. 2010 Nov. 211 (5):677-86. [Medline].
15. Sell NM, Fong ZV, Del Castillo CF, Qadan M, Warshaw AL, Chang D, et al. Staging Laparoscopy Not Only Saves Patients an Incision, But May Also Help Them Live Longer. Ann Surg Oncol. 2018 Apr. 25 (4):1009-1016. [Medline].
16. Cai XJ, Yang J, Yu H, et al. Clinical study of laparoscopic versus open hepatectomy for malignant liver tumors. Surg Endosc 2008;22:2350–2356.
17. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC

trial): multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005;365(9472):1718–1726.
18. Hewett PJ, Allardyce RA, Bagshaw PF, et al. Short-term outcomes of the ustralasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical reatments for colon cancer: the ALCCaS trial. Ann Surg 2008;248:728–738
19. Thorpe H, Jayne DG, Guillou PJ, et al. Patient factors influencing conversion from laparoscopically assisted to open surgery for colorectal cancer. Br J Surg 2008;95:199–205.
20. Laurent C, Leblanc F, Wutrich P, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: long-term oncologic results. Ann Surg 2009;250:54–61.
21. Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. Ann Surg Oncol 2006;13:413–424.
22. Breukink S, Pierie J, Wiggers T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006(4):CD005200.
23. Guțu Vasile. Endoscopia și ultrasonografia în Republica Moldova. Chișinău 2010. 312 pag. ISBN 978-9975-9732-9-8

PARTEA II

ONCOLOGIE SPECIALĂ ȘI HEMOBLASTOZELE

CAPITOLUL

I

TUMORILE PIELII

1.1. TUMORILE MALIGNE CUTANATE

Ion Mereuţă, Veronica Şveţ

Tumorile maligne cutanate sunt divizate în 3 tipuri: cancerul bazocelular, cancerul spinocelular şi melanomul malign. Primele două forme mai sunt numite şi cancer nonmelanomic.

Cancerul de piele nemelanomatos este cel mai frecvent tip de cancer la nivel mondial (170).

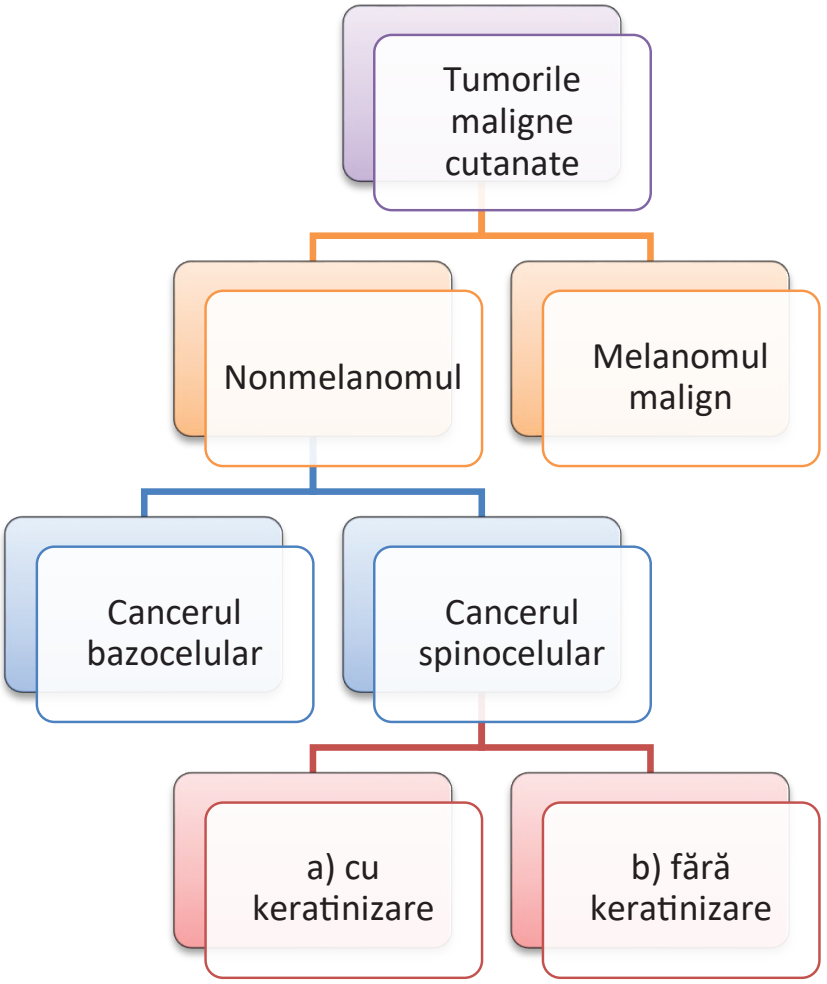


Fig. 1. *Clasificarea cancerului de piele*

Etiopatogenie

Factori de risc. Factorul de risc preponderent al pielii este radiaţia UV, caracterizat prin aspectul său cumulativ, prin expunerea frecventă, ceea ce explică localizarea acestui tip de cancer cutanat la nivelul părţilor descoperite ale corpului (faţa, inclusiv buza inferioară, gâtul, umerii, membrele, ş.a.) (18, 21).

Pacienţii cu cancerul pielii au fost repartizaţi în grupe de risc: persoanele cu fototip I şi II, persoanele cu pielea albă, persoanele cu părul blond, ochii albaştri sau verzi, persoanele care lucrează în câmp, muncitorii din domeniul metalurgiei, al sticlăriei, agricultorii şi pescarii. Este suficient de rar întâlnit factorul genetic în dezvolatrea cancerului de piele, mai frecvent se atestă în cazul Melanomului malign. (162).

Alţi factori de risc importanţi sunt radiaţia ionizantă, substanţele chimice de tipul arsenicului, gudronului, uleiurile minerale, hidrocarburile aromatice, potasiul, etc (60,123). În ultimul timp se discută constant despre acţiunea Virusului papilomului uman (HPV) în dezvoltarea cancerului de piele, în special la nivelul mucoaselor-cavităţii bucale, nasale, la nivelul colului uterin şi în regiunea anală (142).

Razele X şi radiaţiile termale: sunt factori mai rar intâlniţi, dar recunoscuţi ca factori de risc, mai ales pentru unele grupe de persoane, cum sunt radiologii, radioterapeuţii, inginerii, medicii şi pacienţîî trataţi cu raze Grenz (178, 102).

După cum s-a menţionat anterior cancerul pielii poate apărea atât pe pielea sănătoasă cât şi la nivelul leziunilor preexistente- cheilitele keratozice, keratozele actinice, ulcerele cronice trofice, cicatricele hipetrofice, postoperatorii şi cheloide, cornul cutanat, veruca seboreică, xeroderma pigmentosum, leucoplazii ale mucoaselor, radiodermitele cronice, keratoacantomul, epidermoliza buloasă distrofică, lichenul scleros genital, lichenul plan oral, lupusul eritematos, epidermodisplazia veruciformă Lewandowski -Lutz etc. Dezvoltarea cancerului de piele la nivelul unora dintre schimbări este datorată imunosupresiei pe perioadă lungă, indusă de medicamente de lungă durată. Apariţia cancerului de piele poate fi întâlnit în diferite procese inflamatorii cronice aşa ca arsurile, dermatitele, osteomielita cu fistulizare etc. (26, 102, 208).

Precancerele cu potenţial de malignizare

Stările precanceroase ale pielii se clasifică în 3 grupe:

1. Din primul grup fac parte papuloza bowenoidă, Boala Bowen, eritroplazia Queyrat şi Boala Paget. Aceste leziuni precanceroase sunt similare cu „Cancerul *in situ*”.
2. Din grupul II fac parte leziunile precanceroase, cu potenţial de malignizare de la 25%, iar în unele cazuri până la 100%, cum ar fi: xeroderma pigmentosum, diferite tipuri de dermatite, cheilitele keratozice, keratoze actinice, corn cutanat, keratoacantom, leucoplazii, etc.
3. Grupul III este considerat ca unul heterogen, iar stările precanceroase din acest grup au un potenţial de malignizare foarte scăzut: cicatrice hipetrofice, postoperatorie şi cheloide, radiodermite, ulcerul trofic, etc. (102, 103)

Boala Bowen *sau* Proliferare Epitelială Atipică Precanceroasă - pentru prima dată a fost descrisă în 1912 de către Bowen. Este o afecţiune care poate fi întâlnită la vârsta de la 20-80 ani, uzual la ambele sexe. Are o evoluţie lentă de 10-15 ani. Se caracterizează prin apariţia unor plăci discoide, papulomatoase, bine delimitate, brune, odată cu evoluţia bolii pot apărea cruste, de diferite dimensiuni. Aceste leziuni pot afecta pielea la nivelul trunchiului, abomenul şi faţa. Diagnosticul definitiv este stabilit prin metoda citologică sau histologică, iar tratamentul indicat este cel chirurgical (77).

Eritroplazia Queyrat- iniţial descrisă în 1911 de către Queyrat, are similarităţi cu boala Bowen a mucoaselor genitale şi bucale. Factorul de risc important în dezvoltarea Eritroplaziei Queyrat este HPV. Clinic se prezintă ca plăci eritematoase de culoare roşie aprinsă, de formă rotundă sau ovoidă, cu suprafaţa netedă sau rugoasă, margine clară, cu afectarea mucoasei glandului şi a vulvei. Evoluţia bolii este lentă (de 3-6 ani), în 50% cazuri are loc transformarea în CSC cu metastazare ganglionară. Diagnosticul este axat pe cel clinic, cito-histologic iar tratamentul constă în Excizia leziunilor (77, 78).

Papuloza bowenoidă - clinic şi histologic este similară cu Boala Bowen. Cauza frecventă fiind HPV 16, 18, 33 şi mai rar tipurile 6 şi 11. Este caracteristică în special persoanelor de vârsta tânără, cu raportul femei/bărbaţi de 3:5. Clinic se prezintă prin leziuni papuloase, de 3-10 mm, de culoare brun închisă până la negru, de obicei situate în grup, dar pot fi şi la distanţă. Afectează, în special, regiunea perineală şi perianală. Evoluţia este cronică, cu puseuri de acutizare la 2-3 ani şi cu tendinţă spre malignizare cu dezvoltarea cancerului spinocelular. Diagnosticul este cel histologic iar tratamentul constă în excizia plăcuţelor (61).

Boala Paget- afecţiune descrisă în 1874 de către Paget, mai frecvent afectează sexul feminin cu vârsta medie de 40 ani. Se caracterizează prin apariţia unei plăcuţe eritemo-scuamoase, margini nete, tipic ca un burelete relifeat, cu localizarea la nivelul mamelonului sau a areolei, care în evoluţie poate prezenta fisuri, cruste, ulcere, hemoragie, ulterior cu infiltrarea pielii din jur şi poate cuprinde mamelonul şi areola în întregime. Diagnosticul este stabilit în baza datelor clinice, a examenului cito-histologic, iar tratamentul constă în Mastectomie asociată de Limfadenectomie ganglionară axilară (77).

Din grupul II, cele cu potenţial de malignizare sunt (66, 71):

Xeroderma pigmentosum - afecţiune genetică rară, clinic se descriu prin apariţia unor leziuni, de diferit tip, în zonele expuse frecvent la razele solare. Aceasta maladie are capacitatea să se transforme atât în CSC cât şi în CBC, cât şi în melanoame, angiosarcoame şi fibrosarcoame.

Keratoacantomul - este o tumoare benignă a pielii clinic caracterizată printr-un nodul, de obicei de formă rotundă, contur cert, frecvent de culoare albă - roză. Deseori se poate dezvolta în părţile decsoperite ale corpului faţă, degetele, dar mai rar în alte zone. Aproximativ în 15-25% dintre cazuri această maladie poate fi tratată spontan, iar în cazul în care progresează poate să se dezvolte în cancer spinocelular. Diagnosticul este bazat pe cel clinico-histologic, iar tartamentul este cel chirurgical.

Keratoza solară- afecţiune care este destul de des întâlnită la persoanele de vârsta medie, de 50 ani, fără apartenenţă de sex, cu sediu mai frecvent în zonele expuse la soare- obraji, nas, urechi, rareori în partea dorsală a mâinilor. Clinic se caracterizează printr-o pată uşor pigmentată, roz-gălbuie, cenuşie sau brună, cu dimensiuni între 1,5-1,5 cm, de formă rotundă sau ovoidă. Ca evoluţie poate trece în CSC, mai rar în CBC. Tratamentul este cel chirurgical, iar profilaxia rezidă în evitarea expunerii prelungite la razele UV.

Cancerul bazocelular (CBC)

Reprezintă cea mai frecventă formă de cancer, cca 15-20 % din totalul cancerelor şi a celor de piele inclusiv. Această formă a cancerului de piele are o mortalitate redusă, mai puţin de 1 la 1000 cazuri confirmate histopatologic şi cu un risc de metastaze foarte mic cca 0,028-0,55% cazuri, sau nu metastazează (78, 99). CBC are o evoluţie suficient de lentă cu un prognostic relativ favorabil (2, 66). CBC este întâlnit în special la bărbaţi şi mai puţin la femei, se depistează la orice vârstă atât în perioada copilăriei (rare cazuri), cât şi adultă, vârsta medie fiind de 40 ani, CBC afectează numai pielea. Frecvent se întâlneşte la nivelul feţei- 75% fruntea, pleoape, nas şi obraji, dar şi la nivelul gâtului, regiunea trunchiului şi membre (30, 31, 61).

Fig. 2. *Carcinom bazocelular*

Epidemiologie

CBC are o incidenţă suficient de înaltă, datorită factorului primordial - radiaţia UV, astfel ţările cu cea mai mare incidenţă de CBC este Australia -3253 de cazuri noi anual la 100.000 şi Europa de Est - 1785 la 100.000 locuitori. Astfel, factorul primordial rămâne a fi radiaţia solară. Expunerea din copilărie, la soare poate fi un indice de dezvoltare ulterioară a CBC, în perioada adultă (2, 24).

Grupul de risc al cancerului de piele îl reprezintă sexul masculin, fototipul I si II (cu părul blond şi roşcat, ochii albaştri şi verzi), imunosupresia (60).

CBC comparativ cu CSC apare uzual de *novo*, adică pe pielea sanatoasa, dar sunt si anumite stări precanceroase care ulterior pot conduce la dezvoltarea CBC, printre ele fac parte adenomul sebaceu, nevomatoza bazocelulară (Sindromul Gorlin), genodermatozele, arsenicismul cronic, keratoza actinica, dermatitele postradioterapice sau posttraumatice, imunodepresia (60, 122, 179).

Simptomele CBC

CBC afectează doar pielea, are o evolutie destul de lentă de luni sau ani de zile şi nu metastazează. De obicei, pacientul acuză la prezenţa unei leziuni (macula, papula, nodul) la nivelul pielii, care nu se jugulează cu tratament local şi care în dinamică creşte în dimensiune (211). De cele mai multe ori CBC are o evuluţie asimptomatică,

pacientul prezintă un prurit sau discomfort la nivelul tumorii, rareori sunt prezente durerile locale. Odată cu evolutia tumorii aceasta poate creşte în volum, poate ulcera cu secreţii din tumora cu prezenţa unui miros fetid, de asemenea poate sângera (61, 124).

Formele clinice ale CBC (136, 154, 176):
CBC nodular

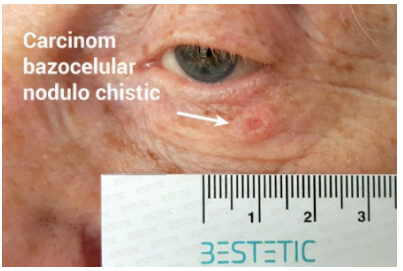


Fig. 3, 4, 5. *CBC nodular*

- forma cea mai raspindită este la nivelul pielii feţei. Debutul său se caracterizează prin apariţia unei papule rotunde, cu un contur clar, de culoare roz-roşie, care, ulterior, creşte în dimensiune şi capată aspectul unui nodul, dur la palpare, acoperit cu epiderm atrofic, la suprafata observându-se vase sanguine superficiale. Tumora netratata poate descuama şi eroda, formând o crustă, sau poate ulcera în stadiile tardive apoi regenera formând din nou o crustă, conturul tumorii în dinamică devine neregulat, iar marginile elevate. Gradul de vascularizare a tumorii este diferită şi pot apărea teleangiectazii la suprafaţa tumorii.

CBC vegetant - apare de obicei pe pielea trunchiului, membre şi pielea capului, este mai rar întâlnit. Aceasta se caracterizează prin apariţia unei tumori de formă nodulară, translucidă, cu creştere relativ rapidă în dimensiune, iar în evoluţia bolii poate ulcera şi sângera. Suprafaţa tumorii, de obicei, are aspect conopidiform.

Fig. 6. *CBC perlat şi ulcerat*

- deseori afectează pielea trunchiului, obrazului, regiunea temporală, mai rar se atestă la nivelul gâtului şi a urechii. Tumora se caracterizează prin dezvoltarea unor plăcuţe, cu contur neregulat, iar la periferie cu mici proeminenţe translucide numite şi perle epiteliomatoase, centrul tumorii fiind atrofo-cicatricial sau ulcero-crustos. Tumora invadează foarte rar local.

CBC plan cicatricial - are o localizare uzuală în regiunea temporo-frontală şi regiunea scalpului, unde mai târziu poate provoca alopecia cicatricială. Se dezvoltă sub forma unor plăcuţe cu evoluţie centrifugă, margine neregulată şi tegumentul subţire la suprafaţa tumorii unde se întrevăd vase sanguine. Aceasta formă a tumorii poate ulcera.

Fig. 7, 8, 9. *CBC ulcerat*

- acest tip de tumoră, netratată la timp sau neglijată poate provoca chiar moartea. Se prezintă sub forma unei ulceraţii cu margine neregulată, de obicei cu halou inflamator în jur. În evoluţia acesteia poate dezvolta în profunzime provocând distrucţii până la os. Această formă a cancerului bazocelular poate induce modificări mutilante la nivelul feţei şi al scalpului, cu distrucţia nasului, ochilor, sinusurilor paranasale sau a creierului sau în căile aeriene, astfel pacientul poate inhala fragmente de celule tumorale cu implantare ulterioară în plămâni. Au fost stabilite cazuri de metastaze pe cale sanguină cu afectare secundară visceral sau a sistemului nervos central, în rezultat cu decesul pacientului.

- afectează, de obicei, pielea la nivelul trunchiului. În literatura de specialitate au fost prezentate astfel de cazuri, la persoanele cu istoric de expunere cronică la radiaţii sau arsenic. Acest tip de tumora are o evoluţie lentă, fără tendinţă de invazie în profunzime. Se caracterizează prin dezvoltarea mai multor tumori de diferite dimensiuni, cu grad diferit de dezvoltare tumorală. Afectează în special persoanele tinere.

Fig. 10. *CBC superficial multicentric*

CBC pagetoid - afectează mai des pielea trunchiului si a membrelor inferioare; se prezintă prin formaţiuni eritematoase sau eritemo-scuamoase, contur neregulat, margini reliefate la nivelul carora se determină perle epiteliomatoase.

- afecteaza pielea fetei si regiunea fronto-temporală. Aceasta are o evoluţie suficient de lenta, se descrie printr-o placă rotund-ovalară, cu dimensiunea până la 1 cm, avînd contur regulat şi margini bine delimitate.

Fig. 11. *CBC eritematos*

CBC sclerodermiform- reprezintă o formă rară a CBC, asimptomatică, iar clinic apare sub aspect cicatricial. Se dezvoltă sub forma unor plăci alb galbui, pâna la 3 cm, margini neregulate şi dure la palpare; ulcerează excepţional.

- aceasta formă se prezintă prin pigmentarea tumorii în evoluţie, care poate căpăta o nuanţă diferită de la gri-cenuşie până la brun - neagra, de obicei, ca structură este omogenă. Din grupul de risc fac parte persoanele cu pielea închisă la culoare. În cazul acestei tumori e necesar diagnosticul diferenţiat cu melanom malign.

Fig. 12. *CBC pigmentat*

Nevomatoza bazocelulara (Sindromul Gorlin-Goltz) - sindromul dat are o transmitere autosomal dominant, fiind caracterizata prin anomalii organice multiple şi predispozitie la dezvoltarea multiplelor bazalioame. Dintre organele afectate sunt pielea, SNC și aparatul genito-urinar. Acestei boli mai predispuse sunt persoanele cu vârsta de 30 ani.

Clasificarea histologică (170, 176)**:**

Clasificarea TNM a carcinomului bazocelular conform American Joint Committee on Cancer (AJCC) / International Union against Cancer 2017 (UICC) (61).

1. Tumora primară (T)

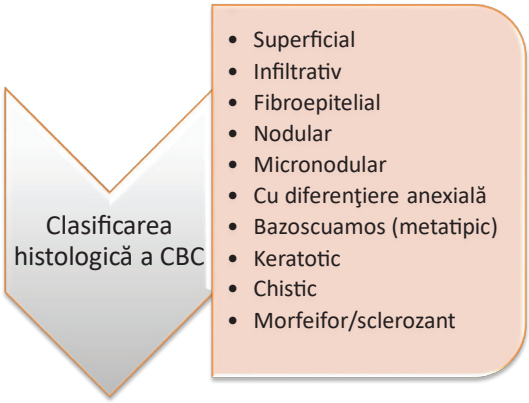
Tx - examinările efectuate nu permit aprecierea extinderii tumorii primare;

T0 - tumora primară nu este decelabilă;

Tis - tumora întraepitelială sau în situ;

T1- tumoră cu dimensiune de până la 2 cm;

T2 - tumora cu diametrul peste 2 cm;



T3 - tumoră ce invadează maxila, mandibula, orbita sau osul temporal;

T4 - tumoră ce invadeaza scheletul axial (coloana vertebrală sau prezintă invazie perineurală a bazei craniului);

2. Ganglioni limfatici regionali (N)

Nx - examinările efectuate nu permit aprecierea , metastazelor regionale;

N0 - fără semne de metastaze regionale;

N1 - metastază într-un singur ganglion limfatic, ipsilateral cu dimensiune de până la 3 cm;

N2 -

N2a - metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilateral (cu dimensiuni ≥3cm, dar <6 cm);

N2b - metastaze în mai multi ganglioni limfatici ipsilaterali, toate cu dimensiuni mai mici de 6 cm;

N2c - metastaze în ganglioni limfatici bilateral sau contralateral, toate cu dimensiuni mai mici de 6 cm;

N3 - metastază în ganglion limfatic cu dimensiune mai mare de 6 cm.

3. Metastaze la distanţă (M)

Mx - nu sunt date suficietnte pentru estimarea metastazelor la distanţă;

M0 - nu sunt semne de metastază la distanţă;

M1 - metastază la distanţă (plămâni, ficat, oase, ş.a.)

Stadializarea CBC după TNM:

Diagnosticul diferenţial a CBC se efectuiază cu diferite leziuni şi stări precanceroase enumerate anterior, cum ar fi carcinomul spinocelular, melanomul malign, tricoblastomul, hamartromul, keratoza seboreica, carcinomul microchistic anexial, tricopeiteliomul, keratoza actinică, adenomul sebaceu, etc. Doar prin examenul cito-histologic poate fi stabilit, cu certitudine, diagnosticul definitiv (87, 119, 133).

Evoluţia şi pronosticul:

Evoluţia carcinoamelor bazocelulare este lentă, cu metastazare excepţioanală. În schimb aceşti pacienţi au un risc crescut de a recidiva, ceea ce este important în evidenţa de lungă durată a acestor persoane. Riscul de a recidiva este individual, bazat pe unele forme al CBC şi ale tratamentelor utilizate. S-a demostrat printr-un studiu că persoanele care au dezvoltat o data CBC, pot avea riscul de a mai avea un al doilea CBC în altă parte a corpului. Efectuând un tratament adecvat, pronosticul pentru majoritatea pacienţilor este favorabil. Riscul de dezvoltare al unui al doilea CBC este de 36-50%. Examenul periodic, protecţia solară, adresare la medic în stadiile incipiente are o importanţă majoră (128, 170).

Profilaxia

Un rol deosebit îl are excluderea factorilor de risc, a leziunilor precanceroase ale pielii şi respectiv a tratamentului lor, toate acestea prevenind dezvoltarea CBC sau a recurenţelor (176).

Definiţie

Carcinomul spinocelular (CSC) este o tumoră malignă care se dezvoltă din stratul spinos ale pielii şi mucoase. CSC are o creştere invazivă, cu potenţial mare de metastazare atât limfogenă cât şi hematogenă. CSC se dezvoltă mai des la nivelul leziunilor precanceroase, avînd evoluţie rapidă comparativ cu carcinomul bazocelular.

Fig. 13. *Carcinom spinocelular*

Epiedemiologie

CSC constituie aproximativ 30-40% din cancerul cutanat, cu o incidenţă de 25 cazuri la 100.000 mii de locuitori în Europa şi aproximativ 250 cazuri la 100.000 de locuitori în Australia. CSC afectează mai frecvent rasa afro-asiatică. Rata mortalităţii de cancer cutanat este de 0,1% din totalul deceselor cauzate de cancer (8, 9). Acest tip de cancer afectează frecvent populaţia în etate, cu vârsta medie de 60 -70 ani şi în special bărbaţii cu un raport de 2:1 faţă de femei. Acest raport se bazează în mare parte din contul cancerului de buză care la bărbaţi alcătuieşte 97% faţă de 3% la femei. Ca factor de risc primordial este expunerea la radiaţia UV şi fumatul (6, 211). Dezvoltarea CSC are loc atît pe pielea sau mucoasele sănătoase 67% cât şi la nivelul leziunilor precanceroase 33%. Cele mai afectate părţi a corpului sunt extremităţile cefalice şi

organele genitale - 80% în mediu, dar au fost depistate deseori şi în alte regiuni ale corpului ca cea a spatelui, extremităţi la nivelul părţilor dorsale ale mâinilor, palmelor, plante (61, 66).

Simptomele

CSC de cele mai frecvente ori este asimptomatic, uneori poate fi asociat cu prurit, unicul semn sau acuza poate fi prezenţa tumorii care a crescut în dinamică, care nu s-a jugulat cu alt tip de tratament conservativ sau topic local. Pentru tumorile mucoaselor sau ale semimucoaselor primul semn poate fi prezenta unui nodul limfatic afectat, ca semn de metastazare limfatică regională (136, 162). CSC poate debuta de la orice tip de leziune, fie papulă de diferite dimensiuni sau forme, fie din diferit tip de nodul cutanat, care evoluează treptat în ulceraţie cu margini rugoase şi neclare, cu tendinţă de ulcerare şi evoluţie excesivă de creştere. Aceasta poate afecta mucoasele, semimucoasele dar şi pielea. **Forma de creştere macroscopică** poate fi -ulcerovegetantă, nodulară, verucoasă sau conopidiformă, sau de formă - ulceroasă, şi de forma mixtă (66, 135, 193).

De multe ori aceste leziuni primare din debutul bolii au tendinţă de extindere rapidă la suprafaţă şi în profunzime, cu tendinţă de ulcerare, hemoragie, deseori pot fi acoperite de cruste. Tegumentele din jurul tumorii pot avea aspect eritematos iar marginea tumorii poate căpăta nuanţă alb - gălbuie. Tumoarea are o creştere atât la suprafaţă cât şi în profunzime, definită prin infiltrarea tumorii în ţesuturile din profunzime, iar ulterior devine fixată şi imobilă în final (71,175, 192).

Clasificarea clinică a CSC

Afectarea cutanată a CSC, formele clinice (47, 53, 56, 57, 167, 174):

1. *Forma vegetantă sau epithelioma cuniculatum*

Fig. 14. *CSC forma vegetantă*

- tumoră de aspect conopidiformă, culoare roz-albicoasă, suprafaţă boselată, în evoluţie suprafaţa poate ulcera, cu eliminări din tumoră, cu miros specific neplăcut. Este cel mai caracetristic pentru sediul la nivelul plantei.

2. *Forma nodulară*

Fig. 15. *CSC forma nodulară*

- caracterizată prin apariţia unei leziuni cutanate, care în dinamică capătă aspectul unui nodul, cu margini neregulate, cu tendiţă de creştere rapidă, ulcerare şi hemoragie. Poate capăta aspectul clinic şi sub formă nodul ulcerativ în dinamică.

3. Forma ulcero-vegetantă

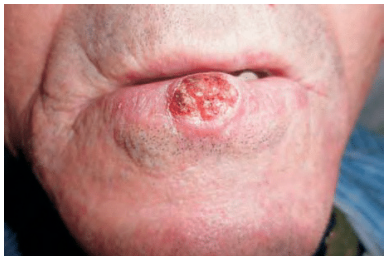


Fig. 16, 17. *CSC forma ulcero-vegetantă*

- caractrizată printr-o leziune cu contur neregulat, dură, cu un crater situat în centrul tumori, ce are tendinţă de ulcerare în dinamică până la sângerare. Are sediul în regiunea feţei, cel mai frecvent, dar nu se exclud şi alte localizări.

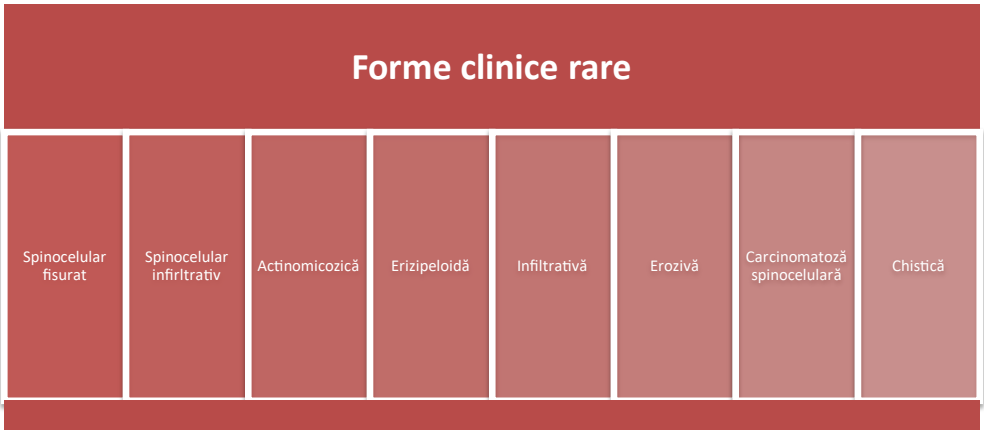
4. Forma ulcerată

Fig. 18, 19, 20, 21. *CSC forma ulcerată*

- are ca debut o leziune sub aspect de ulceraţie mică, care devine dură în dinamică, fiind o formă mai agresivă şi mai invazivă, după caracter.

5. *Forma keratoză-* se descrie printr-o leziune care este similară unei keratoze actinice sau verucă vulgară.
6. *Forma verucoasă- caracterizată clinic printr-o verucă, cu margini neregulate, de culoare roz- până* la alb, cu evoluţie lentă şi o rată redusă de metastazare.

Forme clinice rare a CSC sunt (170, 174)**:**



Diagnosticul CSC:

Diagnosticul cancerului de piele este bazat pe istoricul bolii, evoluţia în timp a acesteia, diagnosticul clinic şi cel cito-histologic (154, 180).

Clinic cancerul de piele la debut se prezintă sub diverse forme, în funcţie ce formă clinică evoluiază, care odată cu dezvoltarea şi progresarea tumorii devine ulcerată, cu secreţii din tumoră, cu margini neregulate, de obicei dure şi mai elevate şi care în dinamică infiltrează ţesuturile din profunzime astfel încât tumora devine imobilă. În cazul CSC pot fi depistate palpator afectarea ganglionilor limfatici regionali, în cazul CBC nu se întâlnesc metastaze limfo-hematogena, acestea sunt doar excepţional (193).

În cea mai mare parte CSC sunt agresive doar local, iar riscul de recidivare sau metastazare este în funcţie de varianta histologică, de localizarea tumorii, gradul de diferenţiere, de mărimea cesteia de nivelul de invazie- perineural, vascular sau al ţesuturilor din profunzime, tipul de creştere a tumorii, statutul imun al pacientului şi de factori exogeni suplimentari ce pot influienţa evoluţia bolii (42, 125, 126).

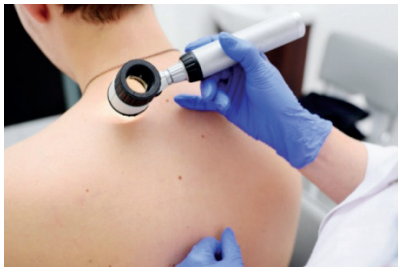


Fig. 22. *Examen cu lupa*

Un rol important în diagnostic al cancerului de piele este **examenul cu lupa**.

- metodă veche, dar cel mai des utilizată, pentru a putea descrie, cu exactitate forma macroscopică a tumorii.

Examenul termografic constituie o procedură imagistică noninvazivă, care nu iradiază pacientul, nu are efecte adverse și nu presupune injectarea unor substanțe, ca în cazul altor proceduri imagistice. De asemenea, este o investigație rapidă (10 - 15 minute) care poate fi realizată cu siguranță tuturor pacienților cu diverse afecțiuni. Principiul termografiei se bazează pe creșterea activității metabolice și a circulației vasculare, la nivelul țesutului precanceros și în jurul tumorii.

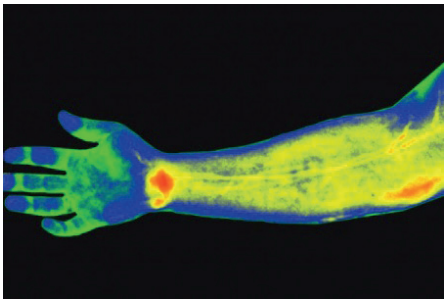
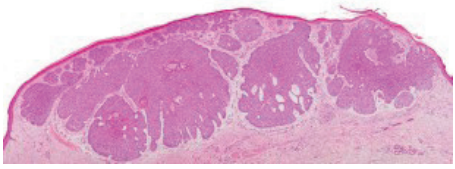


Fig. 23. *Examen termografic*

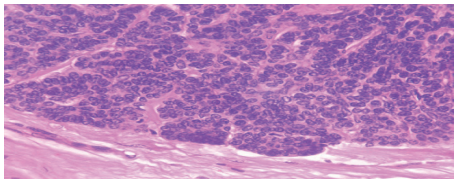
Metoda permite aprecierea nivelului de temperatură locală la nivelul tumorii, ca în cazul tumorilor maligne unde temperatura este mai ridicată cu 2-4,5 grade Celsius, explicată prin faptul că celulele atipice se înmulţesc rapid, metabolismul crescut şi degajând energie, care local este apreciată prin temperatură ridicată (118, 131, 173).

Citodiagnosticul - metodă simplă, rapidă, care ne poate confirma diagnosticul într-un timp scurt. Aceasta poate fi efectuat prin răzuire, în cazul tumorilor care sunt „uscate" sau amprentă pentru formele ulcerate al tumorii. În cazul când sunt afectaţi ganglionii limfatici regionali, putem efectuat prin puncţia aspiraţie la acest nivel cu confirmarea răspândirii limfogene a procesului tumoral (150, 175).

Desigur cea mai eficientă şi sigură metodă este cea histologică, realizată prin metoda de Biopsie incizională sau excezională. Această metodă ne oferă informaţii despre tipul tumorii sau subtipul histologic al acesteia, de gradul de diferenţiere, nivelul de invazie al tumorii sau invazia limfatică sau vasculară (128, 130, 207).



Cancerul spinocelular



Cancerul bazocelular

Fig. 24, 25. *Imagine citologică a CSC şi CBC*

În datele de laborator- în analiza generală de sânge, doar în stadiile tardive pot fi semne de anemie, dacă este prezentă o hemoragie şi leucopenie. În datele analizei biochimice de sânge- doar în cazul prezenţei metastazelor la distanţă şi în funcţie de organul afectat, pot fi schimbări cu indici crescuţi: bilirubina, ALAT, ASAT, ureea, creatinina, fosfataza alcalină. Markerul tumoral specific pentru CSC nu este, în analiza generală a urinei schimbări ce ne denotă CSC la fel nu vom depista (154,181, 216).

Luând în vedere metastazarea la distanţă, cu predilecţie la nivelul plămânilor este important de efectuat Rg-ul cutiei toracice sau CT toracic, pentru a exclude schimbările secundare. La fel pentru a exclude schimbările secundare la nivelul organelor abdominale se va iniţia cu USG abdominal, CT abdominal cu sau fără contrast, scintigrafia osoasă, pentru a afirma sau infirma metastazele osoase (77, 78).

Clasificarea TNM a carcinomului spinocelular conform American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ International Union against Cancer 2017 (UICC) (162).

1. Tumora primară (T):

   Tx - examinările efectuate nu permit aprecierea extinderii tumorii primare;

   T0 - tumora primară nu este decelablă;

   Tis - tumora întraepitelială sau în situ;

   T1- tumoră cu dimensiune de până la 2 cm ;

   T2- tumora cu dimensiune între 2 şi 4 cm;

   T3- tumoră mai mare de 4 cm;

   T4- tumoră invazivă (cartilaj, muşchi, os);

2. Ganglioni limfatici regionali (N):

   Nx- examinările efectuate nu permit aprecierea, metastazelor regionale;

   N0- fără semne de metastaze regionale;

   N1- metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilateral cu dimensiune de până la 3 cm;

   N2- metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilateral (cu dimensiuni ≥3cm, dar <6 cm) în mai mulţi ganglioni limfatici ipsilaterali (toate <6 cm) sau bilateral sau în ganglionii contralaterali (toate <6 cm);

   N2a- metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilateral mai mare de 3 cm, dar mai mic de 6 cm;

   N2b- metastaze în mai multi ganglioni limfatici ipsilaterali, toate cu dimensiuni mai mici de 6 cm;

   N2c- metastaze în ganglioni limfatici bilateral sau contralateral, toate cu dimensiuni mai mici de 6 cm;

   N3- metastază în ganglion loimfatic cu dimensiune mai mare de 6 cm;

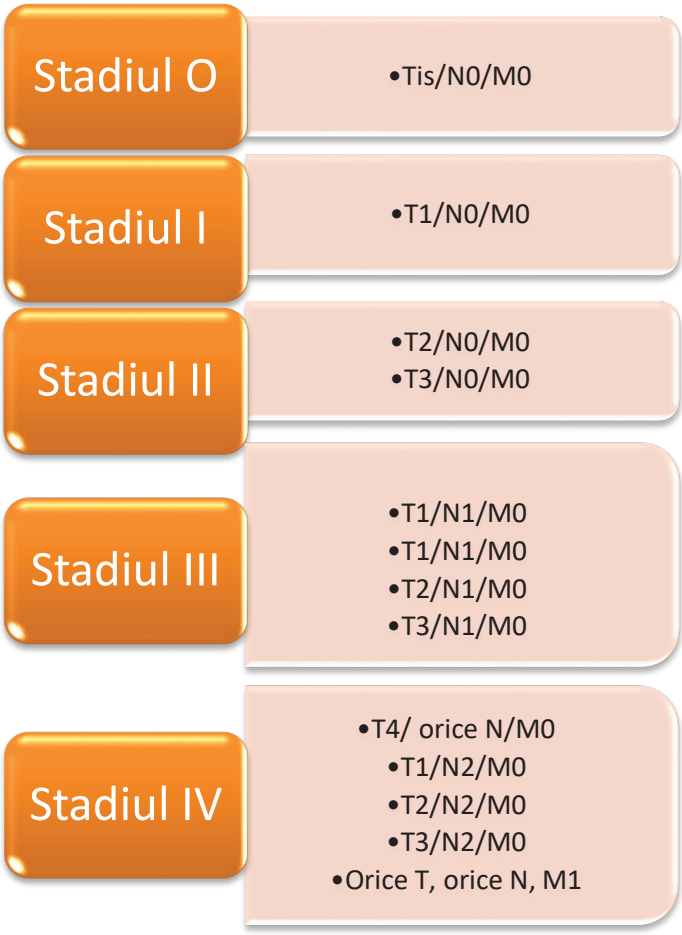
3. Metastaze la distanţă (M):

   Mx- nu sunt date suficietnte pentru estimarea metastazelor la distanţă;

   M0- nu sunt semne de metastază la distanţă;

   M1 - metastază la distanţă,

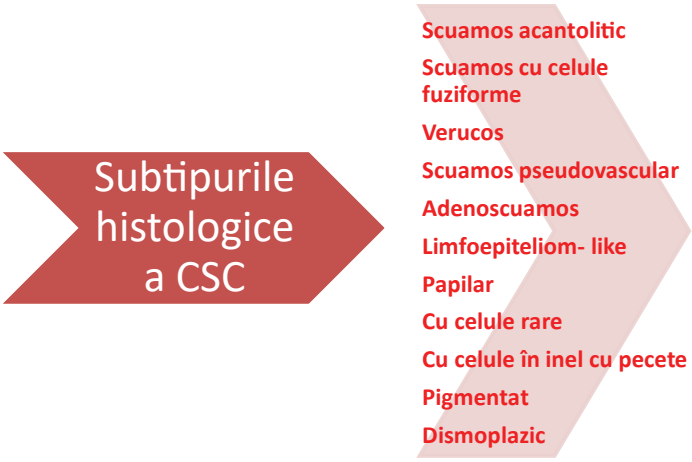
Stadializarea: (101)



Clasificarea histologică a carcinomului spinocelular se împarte în cancerul spinocelular cu keratinizare şi carcinomul spinocelular fără keratinizare (162).

Diagnosticul diferenţial a CSC se efectuaează cu diferite leziuni şi stări precanceroase enumerate anterior, cum ar fi: cheilitele keratozice, keratozele actinice, ulcerele cronice trofice, cicatricele hipetrofice, postoperatorie şi cheloide, corntl cutanat, veruca seboreică, xeroderma pigmentosum, leucoplaziile a mucoaselor, radiodermitele cronice, keratoacantomul, epidermoliza buloasă distrofică, lichenul scleros genital, lichenul plan oral, lupusul eritematos, epidermodisplazia veruciformă etc. cât şi cu cancerul bazocelular, sarcoamele- angiosarcomul sau fibrosarcomul. Doar prin examenul cito-histologic poate fi stabilit, cu certitudine diagnosticul definitiv (10, 37, 74).

Conform clasificării OMS subtipurile histologice a CSC sunt (78, 101):

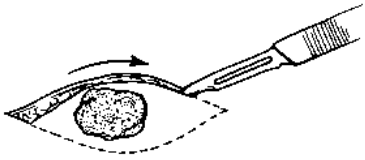


Tratamentul

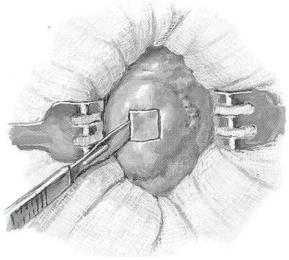
Tratamentul cancerului de piele poate fi cel radical - ca exemplu tratamentul chirurgical, poate fi complex şi combinat. Dar în toate cazurile tratamentul cancerului de piele va depinde de stadiul tumorii (155).

În stadiu 0 şi I când tumora afectează superficial pielea şi local, cea mai eficientă metodă este cea chirurgicală (218). Este important de a păstra limitele de excizie a tumorii- cu 1,5 cm de la marginea tumorii şi în profunzime până la fascia musculară, pentru a preveni riscul de recidivă şi metastazare ulterioară. Atunci când din anumite motive nu poate fi efectuată această intervenţie, este posibilă altă metodă de tratament local- cum ar fi crioterapie cu Azot, electrocauterizarea, laseroterapia şi foarte rar, şi nu în toate ţările sunt utilizate unguente topice cu 5-Flouracil sau Imiquimod. Este deosebit de important ca după aceste proceduri pacientul să fie la evidenţa medicului timp de 5 ani, pentru a depista la timp apariţia recidivelor şi a progresării acestei maladii (117, 129, 149).

În stadiul II este indicat tratamentul chirurgical, cu păstrarea marginilor de excizie a tumorii de 1,5-2 cm de la marginea tumorii şi în profunzime până la fascia musculară, iar la afectarea acesteia de inlăturat şi fascia musculară.



Biopsie excizională



Biopsie incizională

Fig. 26, 27. *Biopsie excizională şi incizională*

În stadiul III, atunci când tumora are dimensiuni mai mari, cu infiltrarea locală în tesuturile adiacente şi sunt prezente metastaze regionale ganglinare, tratamentul devine combinat, ce constă în: Electroexcizia tumorii cu Limfadenectomie radicală axilară + PCHT adjuvantă, sau tratament complex ce include tratament chirurgical + PCHTadj + RT postoperatorie (81, 85, 91). Limfadenectomia ganglionară cervicală e caracteristică pentru metastazarea tmorilor situate la nivelul capului şi al gâtului şi mai este numită şi Operaţia Crille sau fasciculo-fascială, pentru tumorile situate pe membrele inferioare sau partea inferioară a trunchiului se va efectua Limfadenectomia inghinală care este numită şi ca Operaţia Duken; iar Limfadenectomia ganglionilor limfatici femurali se numeşte Operaţia Duken-Melnicov (97, 141).

Pentru stadiul IV tratamentul este cel paliativ - prin chimio/radioterapie paliativă, tratamentul simptomatic, iar din punct de vedere chirurgical atunci când tumorile sunt situate pe membre- se vor efectua amputaţii şi exarticulaţii (156, 212, 214).

Tratamentul cu cea mai mare rată de succes este ***chirurgia micrografică MOHS***, deoarece permite chirurgului dermatolog să cartografieze extinderea tumorala. Denumirea ei este în sine numele inventatorului ei, medicul american Dr. Frederic E. Mohs, de la Centrul de Cercetare a Cancerului al Universităţii Wisconsin. (210).

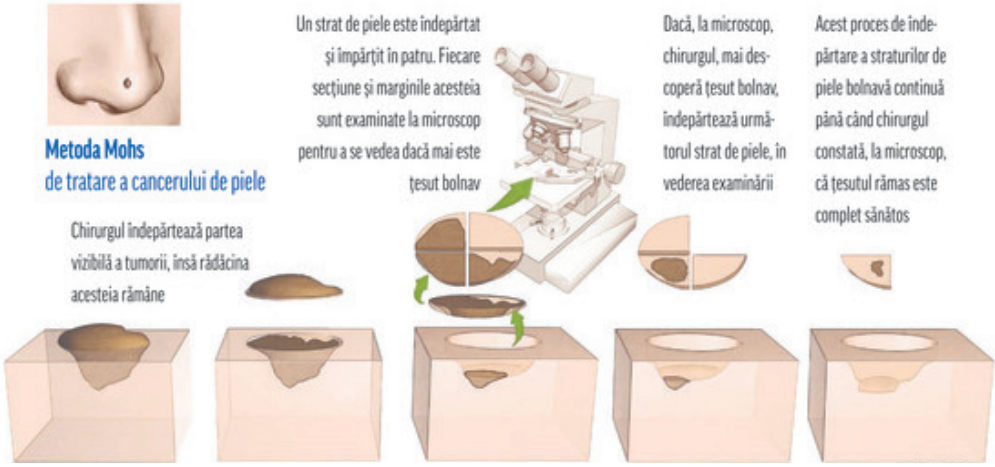


Fig. 28. *Metoda chirurgicala Mohs (225)*

Metoda, care constă în analiza histologică pas cu pas în timpul operaţiei este unică în precizie şi dă o şansă de vindecare de 99%, aceasta fiind cea mai mare rată dintre toate metodele posibile. Avantajul procedurii date, utilizată curent timp de peste 20 de ani în SUA şi Europa de Vest şi din 2007 şi în Centrul Dr. Leventer, este că poate eradica tumora conservând cu precizie ţesutul sănătos, totul efectuat cu anestezie locală şi în aceeaşi zi de operaţie. În cazul tehnicilor histopatologice ţesutul poate fi examinat în plan vertical, orizontal sau oblic. Tehnicile tradiţionale implică examinarea în plan vertical asemănătoare unei feli de pâine. În chirurgia micrografică se utilizează examinarea în plan oblic sau orizontal. Avantajul acestei metode este că evaluază aproape 100 % la marginile piesei. În evaluarea histopatologică standard

care realizează secţiuni verticale în parafină sau extemporanee, mai puţin de 0,1% din margine este evaluată. Prin evaluarea în totalitate a marginilor piesei riscul de a rămâne tumoră nerezecată se reduce foarte mult, consecutiv cu reducerea ratei recidivei (86, 106, 109).

Pe lângă metodele clasice de tatament pot fi utilizate ca metodă de tratament şi terapia fotodinamică- care este o metodă combinată de tratament a CSC prin aplicarea unui medicament local - agent fotosensibilizator şi iradierea ulterioară a cestei zone tumorale, cu radiaţie iluminoasă tip laser sau cue o lampă specială (139, 140). După aplicarea cremei şi a laserului locul se va bandaja cu material pentru a nu permite patrunderea luminii la acest nivel. La interacţiunea cremei fotosensibilizatoare şi a lămpii are loc transformarea oxigenului prezent în oxigen singlet, anion superoxid, radicali liberi, reprezentînd substanţe reactive, care în final au proprietatea de a distruge local tumorea (92, 93, 105).

Chimioterapia, în general, este aplicată doar în cazul metastazării limfo sau hematogene şi depinde de stadiul bolii, ea poate fi atât neoadjuvantă, cît şi adjuvantă. Cea mai frecventă metodă de chimioterapie este cea sistemică, foarte rar fiind utilizată cea topică (111, 116, 132). Având în vedere riscul de recidive şi metastazare la distanţă, tumora local avansată, statutul imunosupresiv al pacientului este de elecţie chimioterapie sistemică. Majoritatea protocoalelor utilizează chimioterapia de combinaţie, principalele medicamente chimioterapice sunt cisplatina, doxorubicona, paclitaxelul, bleomicina, 5-FU (89, 90, 94, 145).

Tratamentul prin radioterapie - este o metodă cu rezultate foarte bune deoarece majoritatea formelor histologice sunt sensibile la RT şi devin mai puţin eficace, odată cu creşterea grosimii tumorale şi a gradului de invazie în profunzime a tumorii. Doza sumară este aplicată de la 1,5 la 2,5 Gy la nivelul tumorii (72, 88, 137, 138, 144).

Evoluţia şi pronosticul

Evoluţia carcinoamelor spinocelulare este suficient de rapidă, dacă facem o comparaţie cu carcinomul bazocelular. Cu frecvenţe diverse după localizare şi grad de diferenţiere histopatologică. Particularităţile CSC sunt că pot metastaza atât limfogen, cât şi hematogen, şi perineural. Această maladie are o evoluţie mai rapidă şi potenţial de metastazare mai rapidă pentru tumorile situate la nivelul mucoaselor, şi evoluţie puţin mai lentă pentru tumorile situate pe piele. Ca maladie este considerata ca un cancer cu potenţil agresiv şi pronostic nefavorabil în cazurile stadiilor III şi IV (40, 41).

Evoluţia metastazelor ganglionare regionale, care nu a avut tratament în timp sau radiorezistente, ulterior formează blocuri ganglionare, care infiltrează tesuturile adiacente din jur cât şi pachetele vasculo-nervoase din vecinătate, afectarea osoasă (207).

Profilaxia

Prevenirea CSC şi a leziunilor precanceroase în primul rînd este în strânsă legătură cu evitarea sau excluderea factorului de risc ce a provocat tumora şi tratamentul leziunilor precanceroase. Având în vedere ca radiaţia UV este ca factor primordial în

aparitia CSC, este importantă maximal evitarea expunerii la razele solare, în special, între orele de 10.00-16.00, la razele artificiale pentru efectul de bronz, acoperirea maximală a suprafeţelor pielii cu accesorii şi haine din materie naturală, utilizarea cremelor de protecţie cu factor SPF 30. De asemenea este important de luat sub evidenţă persoanele din grupul de risc, prin vizita periodică la oncolog, dieta bogată în vitamine, antioxidanţi şi aport de apă adecvat (43, 143, 162).

Bibliografie:

1. Ahlgrimm-Siess V, Horn M, Koller S et al. Monitoring efficacy of cryotherapy for superficial basal cell carcinoma with in vivo reflectance confocal microscopy: a preliminary study. J Dermatol Sci. 53(1):60-4 (2008).
2. Braathen LR, Szeimes RM, Basset Seguin N, et al.: Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. J Am Acad Dermatol ;56:125-143 (2007).
3. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B et al. Analysis of risk factors determining prognosys of cutaneous squamous cell carcinoma: a prospective study. Lancet Oncology. 9: 713 - 720 (2008).
4. Bukhardt-Perez MP, Ruiz-Villaverde R, Naranjo Diaz MJ et al. Basal cell carcinoma: treatment with imiquimod. Int J Dermatol. 46, 539-542 (2007).
5. Caruci JA , Leffell D, Basal Cell Carcinoma. In Fizpatick a Dermatology in General Medicine (Volume 1), Seventh edition, Wolf K., Goldsmith LA, Gilhrest BA, Mc Graw Hill Medical, 1036-1049(2008).
6. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Other Cutaneous Carcinomas At - A - Glance in: Cancer Staging Handbook seventh edition, Springer: 359 (2010).
7. D.Boda, M.Neagu, C.Constantin, et al.: New photosensitizers versus aminolevulinic acid (ALA) in experimental photodynamic therapy of actinic keratosis - a case report Analele Stiinţiifice ale Universităţii „Alexandru loan Cuza, 61-69 (2009).
8. Ezughah FI, Dawe RS, Ibbotson SH et al. A randomized parallel study to assess the safety and efficacy of two different dosing regimens of 5% imiquimod in the treatment of superficial basal cell carcinoma. J Dermatolog Treat. 19, 111-117 (2008).
9. Garcia C, Poletti E, Crowson AN. Basosquamous carcinoma. J Am Acad Derma': 60(1) : 137-143 (2009).
10. Gordon LG, Schuffman PA, Van der Pols LC et al Regular sunscreen use is a costeffective approach to skin cancer prevention in subtropical setting. J Invest Dermatol. 129,2766-2771 (2009).
11. Gniadecki R. Systemic Chemotherapy of Non-Melanoma Skin Cancer. In: Non-Surgical treatment of Keratinocyte Skin Cancer. Jemec GBE, Miech D, Kemeny L (Ed.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 83-90 (2010).

12. Greene W, Kuhne K, Ye F, Chen J et al: Molecular biology of KSHV in relation to AIDS- associated oncogenesis. Cancer Treat Res. 133:69-127 (2007).
13. Gross K, Kircik L, Kricorian G. 5% 5-fluorouracil cream for the treatment of small superficial basal cell carcinoma: efficacy, tolerability, cosmetic outcome and patient satisfaction. Dermatol Surg. 33, 433-440 (2007)
14. Guerrero D, Larrinaga B et al. Bcl-2 and CD10 expression in the differential diagncs of trichoblastoma, basal cell carcinoma and basal cell carcinoma with follicu 3 differentiation. Int J Dermatol, 48(7):713-7, (2009).
15. Hofmann-Wellenhof R, Wurm EMT, Ahlgrimm-Siess V et al. Reflectance con1 microscopy-state-of-art and research overview. Seminars in cutaneous medicine surgery, 28:172-9 (2009).
16. Karen JK, Gareau DS, Dusza SW et al. Detection of basal cell carcinoma in Mohs excisions with fluorescence confocal mosaicing microscopy. Br J Dermatol. 160(6): 1242-50 (2009).
17. Kirkham N, eds. Tumors and Cysts of the Epidermis. In: Elder DE, Johnson B Elenitsas R, eds. Lever's Histopathology of the Skin. 10th ed. Lippincott Williams i Wilkins:817-823 (2009).
18. Menzies SW, Emery J, Staples M et al. Impact of dermoscopy and short-t« sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesion: primary care: a sequential intervention trial. Br 1 Dermatol 2009; 161:1270-7.
19. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH et al. Surgical excision versus Mohs. Micrographi surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: A prospectiv randomised controlled trial with 5-years.follow-up. Lancet Oncol, 9:1149-56, (2008)
20. Morton CA, Mc Kenna KE, Rhodes LE.: Guidelines for topical photodynamic therapy: update. Br J Dermatol; 159(6): 1245-1266 (2008).
21. Oanţă A. Dermatologia în cazuri clinice. Editura Transilvania Brasov, (2002).
22. Patel MJ, Liegeois NJ, Skin cancer and the solid organ transplant recipient. Curr Tr< Options Oncol. 9: 251 - 258 (2008).
23. Piacquadio DJ, Chen DM, Farber HF et al.: Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue, light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp - investigator-blinded, phase 3, multicenter trials. Arch Dermatol. 140:41-6 (2007)
24. Torres A, Desai T. Topical therapies for non-melanoma skin cancers. In: Skin cancer management. A practical approach. MacFarlane DF (Ed.), Springer Science + Business Media, New York, NY (USA) 9-26 (2010).
25. Tschen JP, Cohen PR, Schultze KE, et al. Pleomorphic basal cell carcinoma cas-3 reports and review. Southern Medical Journal, 99(3):296-302 (2006)
26. Van der Geer S, Ostertag JU, Krekels GAM. Treatment of basal cell carcinoma in patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol. 23, 308-313 (2009).

27. Villaverde RR, Sanchez-Cano D, Burkhardt-Perez P. Superficial basal cell carcinomatreated with imiquimod 5% topical cream for a 4-week period: a case series. J Eur Acad Dermatol Venereol. 23, 828-831 (2009).
28. https://www.click.ro/utile/sanatate/cancerul-de-piele-invins-de-microchirugia-mohs-metoda-cu-cel-mai-mic-risc-de-recidiva
29. http://www.e-ijd.org/article.asp?issn=0019
30. https://doc.ro/cancer-de-piele/cum-arata-cancerul-de-piele-in-toate-formele-sale
31. https://www.skincancer.org/

1.2. MELANOMUL MALIGN

Ion Mereuţă, Veronica Şveţ

Definiţie: Melanomul malign (MM) reprezintă o formă de tumoră malignă cutanată cu punct de plecare din melanocite, celule care produc melanină, pigmentul care colorează pielea și poate apărea în orice zonă a corpului. Melanomul malign este considerată drept cea mai periculoasă, foarte agresivă, cu o evoluţie rapidă şi un pronostic nefavorabil din cauza faptului că are cea mai mare rată de metastazare și de deces. (4, 29)

Fig. 1, 2. *Melanom malign*

Epidemiologie

Ratele globale de melanom au evaluat rapid în ultimele 3 decenii. Deşi melanomul reprezintă mai puţin de 2% dintre cazurile de cancer de piele, are şi o mortalitate crescuta. Incidenţa melanomului malign a sporit rapid la nivel mondial.

Incidenţa anuală în lume a melanomului malign este de 10 la 100.000 de locuitori. Incidenţa MM în Uniunea Europeană este de 10 cazuri/100mii anual [63]. Australia deţine rata cea mai crescută de incidenţa de MM pe glob - 17 cazuri la 100 000 locuitori pe an. În Republica Moldova Incidenţa prin MM este de - ???????????????

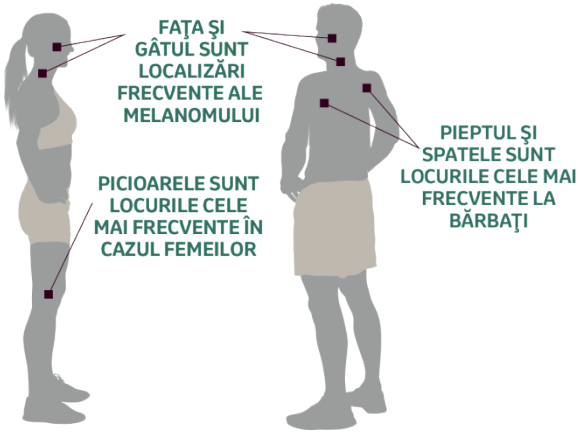


Fig. 3. *Frecvenţa MM după sex şi localizare*

Mai frecvent se atestă la femei, înregistrându-se mai des la extremităţile corpului, la bărbaţi mai frecvent pe trunchi. MM poate fi întâlnit la orice vârsta, dar mai des se atestă în media vârstei de 50 ani.

Mai frecvent se determină la persoanle cu fenotipul I si II al pielii, ochii albaştri, verzi şi surii, la persoanele cu părul blond şi roşcat (14, 15, 16).

Etiopatogenie

Există 3 categorii de factori de risc care influenţează morbiditatea prin melanom-aceştia sunt **factori genetici, factori de mediu şi factori de expresie fenotipică a interacţiunii gene-mediu**.

Din primul grup - **Factori de mediu**, fac parte:

Radiaţia UV- expunerea frecventă la soare este considerată ca factor primordial în dezvoltarea MM cu o incidenţa crescuta în Australia, America de Nord, Europa de Est. Arsurile repetate provocate de expunere solară reprezintă un factor de risc bine dovedit pentru dezvoltarea MM. Efectul nociv al razelor UV este cel cumulativ, care poate fi considerat din copilărie. Astfel conform unor studii s-a demonstrat că copii expuşi la soare din copilarie, care au fost supuşi la arsuri solare, prezintă o rată mare de dezvoltare a MM în perioada adultă.

Al 2 grup- sunt **Factorii genetici**:

Fototipurile I si II- expunerea la soare sau solare în doze neînsemnate pot provoca arsuri uşoare cutanate.

Traumatismul. Traumatismul la nivelul nevului în evoluţie, dacă nu este excizat imediat, are potenţial de malignizare foarte mare.

Prezenţa nevilor melanocitari- nevii displazici alcătuiesc nevii cu risc crescut de dezvoltare în MM.

Vârsta. Incidenţa prin MM creşte odată cu înaintarea în vârstă. Incidenţa sporeşte treptat după de 20 ani, cu un maxim între vârsta de 40-60 ani.

Istoric personal de melanom. Persoana care a avut un melanom, are risc de a avea şi alte melanoame.

Agregarea familială. Se atestă cazuri cu incidenţă mai mare a familiilor în care s-au depistat melanoame la mai mulţi membri ai familiei, în diferite generaţii.

Factorul hormonal. Acestea sunt legate de utilizarea de lungă durată a hormonilor-contraceptive orale, terapia hormonală de substituţie, perioada graviditătii.

Imunosupresia -reprezintă persoanele cu HIV/SIDA sau pacienţii supuşi unui transplant, indusă medicamentos (15, 16, 18).

Simptome

Deseori pacientul nu acuză niciun simptom la acest nivel, rareori poate avea un prurit neînsemnat. Semnele sunt doar cele obiective. Un nev devine suspect de transformare melanomatoasă când i se modifică culoarea- de la brun deschis în brun închis până la negru sau invers de la brun în alb, culoarea poate deveni şi neuniformă, conturul care devine neregulat, cu creştere rapidă în dimensiune, apare un luciu la suprafaţa nevului afectat, poate fi prezent un halou edematos în jurul nevului, a unor

sateliţi în jurul nevului, sau chiar a unor noduli la suprafaţa nevului ce capată un aspect tigrat a nevului, şi afectarea ganglionului limfatic regional (18, 19).

Fig. 4. *Melanom malign*

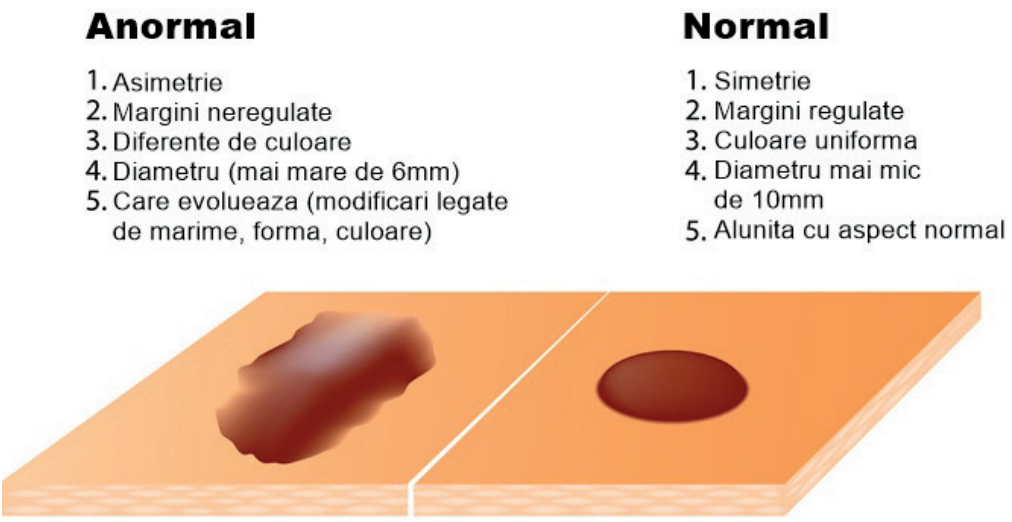


Fig. 5. *Imagine a semnelor de malignizare a nevului*

Există clasificarea clinică ABCD

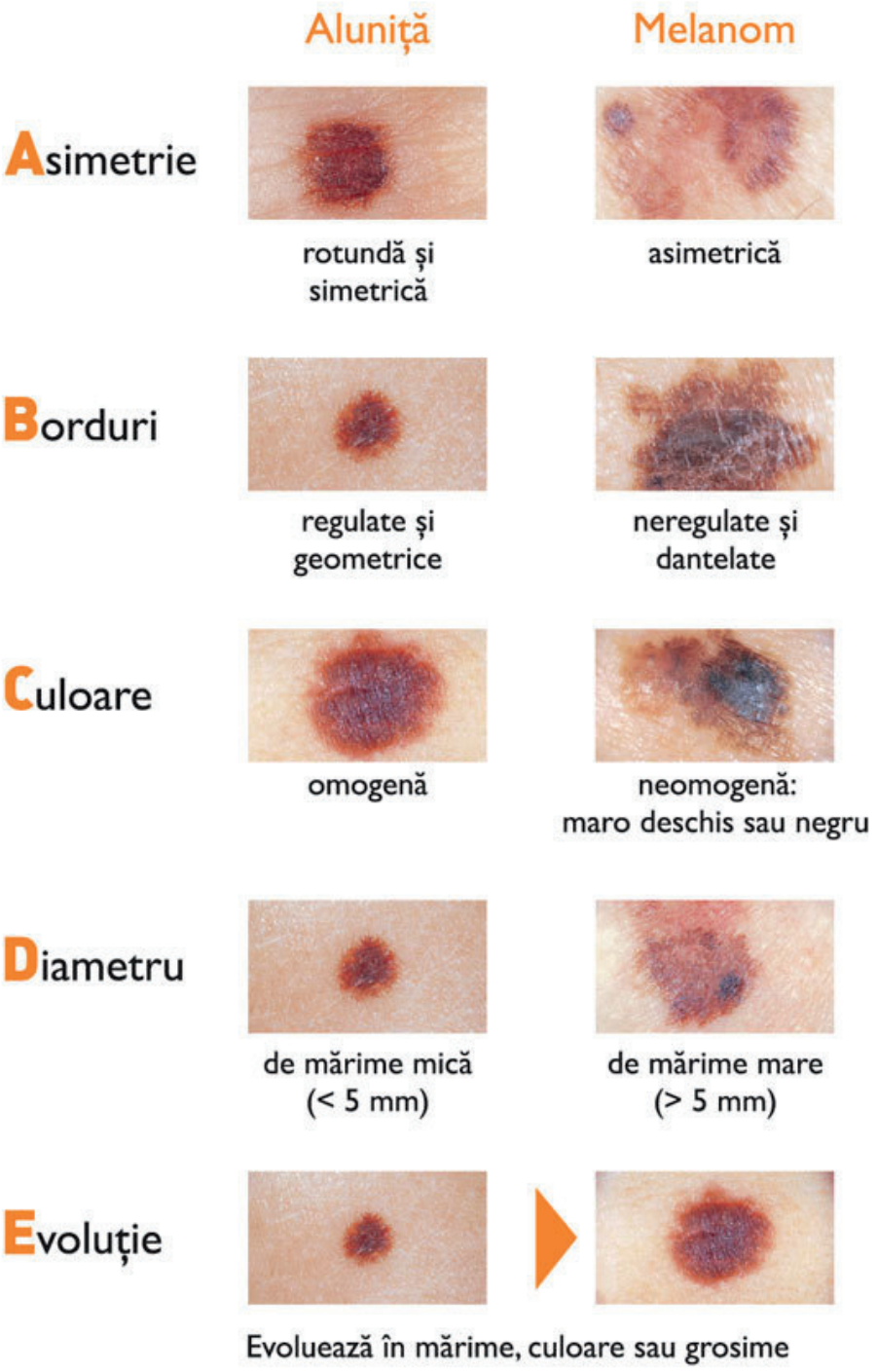


Fig. 6. *Clasificarea clinică ABCDE*

Există mai multe forme clinice a MM:

După formele clinice, melanomul cu extindere în suprafaţă este avantajat în comparaţie cu formele nodulare, lentigo şi lentigo-acrale, în ceea ce priveşte eficacitătea tratamentului chirurgical şi a pronosticului (11, 12, 19) (tab. 1).

Tabelul 1. Clasificarea formelor clinice ale melanomului

Formă	**%**	**Localizare**	**Creştere orizontală**	**Creştere verticală**
MM cu extindere în suprafaţă	70	Oricare, mai des trunchi, membre	De la 2 luni – 2 ani	îndelungat
Nodulară	15-20	Oricare, trunchi, cap, gât	-	+
Lentigo-melanoma	5	Faţă, gât, părţile dorsal ale labelor mâinilor	Câţiva ani	→ îndelungat
Lentigo-acral melanoma	5-10	Palmă, plantă, unghiile	De la câteva luni până la 3 ani	+

Fig. 7. *Melanomul extensiv la suprafaţă*

E cea mai frecventă forma a MM. Are aspectul unei pete cu pigmentare crescută, neuniform repartizată, contur neregulat. Evoluţia relativ lentă, mai frecvent atestată la vârsta între 40-50 ani, cu localizare preferenţială pe trunchi şi membre.

Fig. 8. *Melanom nodular*

Reprezintă 15-20% din totalul melanoamelor, cu evoluţie agresivă şi rapidă, sub aspect clinic de nodul, cu baza lată sau mai rar pedicul subţire, culoare de la brun închis la negru, repede ulcerează şi sângerează, mai frecvent de 2 ori întâlnită la bărbaţi decât la femei, cu localizare mai frecventă pe cap, gât, trunchi.

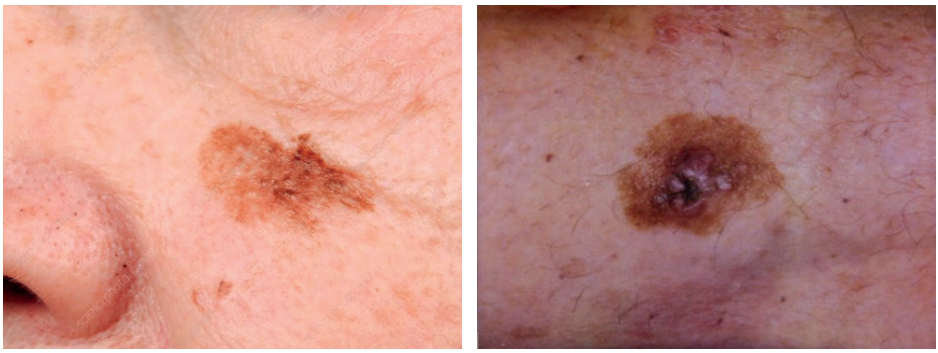


Fig. 9, 10. *Melanom lentigo malign*

Are aspectul unei pete pigmentate, contur neregulat, culoare neuniformă, poate ulcera şi sângera. Este mai rar întâlnită, mai frecvent întâlnită la nivelul feţei.

Fig. 11, 12, 13. *Melanom lentigo acral*

Clinic se prezintă sub forma unei pete hiperpigmentate, extindere superficială care ulterior poate trece în extindere verticală, cu formarea nodulilor la suprafată şi cu afectarea regiunii palmare sau plantare, peri- sau subunghial.

Alte variante ale MM (4, 10, 11):

- Melanom al mucoaselor
- Melanom ocular
- Melanom amelanotic
- Melanom cu regresie completă
- Melanom de părţi moi
- Melanom desmoplastic

Diagnostic

Diagnosticul este bazat pe istoricul bolii, examenul fizic- cu aprecierea semnelor de malignizare a nevului, ganglionului limfatic regional afectat.

Investigatii de laborator: în analiza generală a sângelui, nu vor fi schimbări ce denotă prezenţa MM. În analiza biochimică a sângelui în cazul prezenţei metastazelor la distanţă vor fi crescute indicii ALAT, ASAT, fracţiile bilirubinei, ureea, creatinina,

fosfataza alcalină. În analiza generală a urinei- poate fi prezenţa melanuriei. Markerul tumoral specific pentru MM este S-100.

Examenul cu lupa

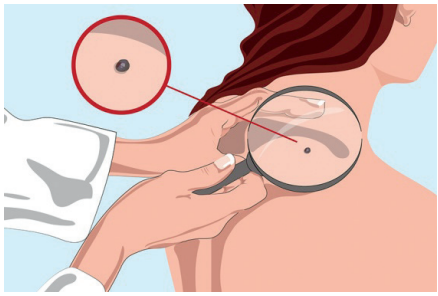


Fig. 14. *Examenul cu lupa*

Metodă veche, indoloră, permite stabilirea unor modificări superficiale la nivelul nevului suspect (19).

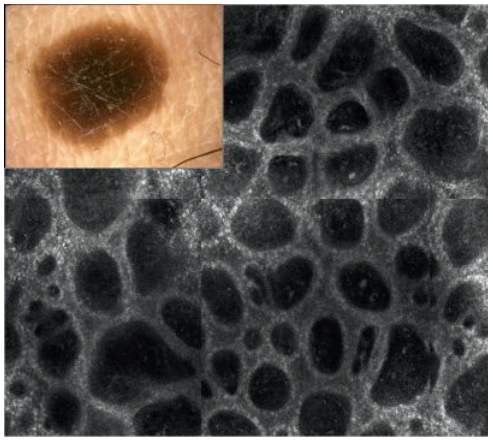
Termografie - deteminarea nivelului de temperatura la nivelul nevului, care în cazul MM va fi crescută de la 2,5 la 5 grade Celsius (24).

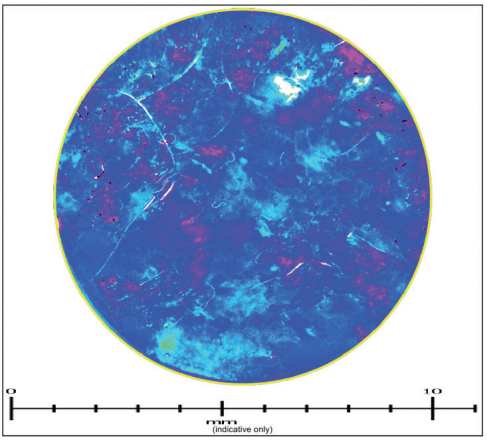
Dermatoscopia computerizată

Fig. 15. *Dermatoscopia computerizată*

Poate aprecia cu o precizie mai mare schimbarile la nivelul suprafeţei nevului suspect. Este o metodă neinvazivă şi indoloră. Modificările ce caracterizează melanomul sunt asimetria, prezenţa a mai multor culori suprapuse. Ulterior se determină scorul dermatoscopic care ne facilitează stabilirea diagnosticului (24).

Alte metode de ultimă oră sunt *microscopia confocală şi SIAScan,* la fel stabilesc modificările ce pot apărea la nivel de nev, dereglările arhitecturii nevului, în timp de *in vivo*, şi este aproape de rezultatul histologic (2, 28).





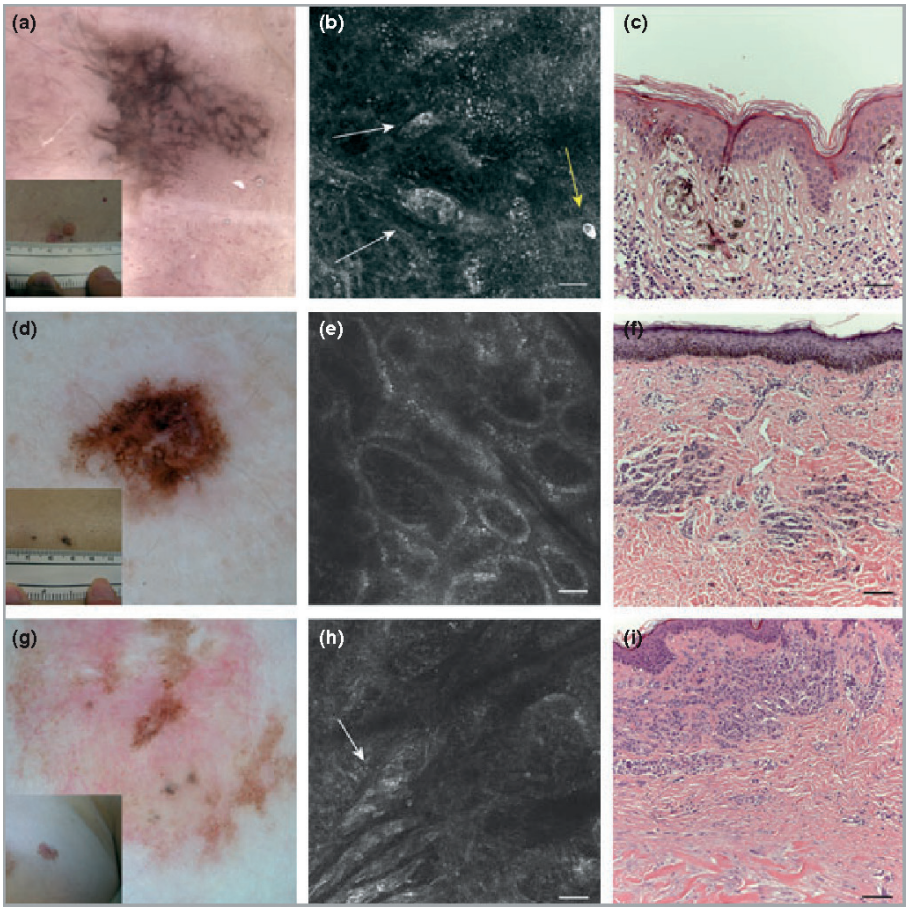


Fig. 16, 17, 18. *Microscopia confocală (2)*

Examenul citologic este permis doar în cazul tumorilor ulcerate la care se va efectua examen citologic prin amprentă. În cazul afectării ganglionilor limfatici regionali poate fi efectuată puncţie aspiraţie la acest nivel, cu confirmarea diagnosticului de metastază de melanom (18, 29).

Altă metodă de confirmare a melanomului este *Biopsia excizională*- care este aceeaşi intervenţie chirurgicală, atunci când tumora este excizată în intregime, respectând marginile de excizie cu 2,5-3 cm de la marginea tumorii şi în profunzime până la fascia musculară. Este important de efectuat această procedură cu protecţia anesteziei generale, deoarece prin infiltrarea anesteziculuii local putem răspândi celulele tumorale în diferite parţi ale tumorii cu sporind riscul de recidivă (10, 11, 13)

Metode suplimentare pentru depistarea metastazelor la distanţă sunt:

- RG cutiei toracice, CT toracic;
- USG g/limf regionali, organelor abdominale;
- CT abdominal sau angio CT abdominal;

- Limfografia;
- Limfoscintigrafia;
- Scintigrafia osoasă;
- RMN, PET CT.

Odată cu obţinerea materialului histologic şi pe baza examenelor suplimentare, putem stabili stadiul bolii. Determinarea categoriei T e bazată pe sistemul de microstadializare după Clark, care include 5 nivele de invazie a tumorii şi stabilirea grosimii tumorii după Breslow. Grosimea Breslow se măsoară în milimetri, nivelurile clasice fiind: < 0,75; 0,76 – 1,50; 1,51 – 4,0 şi > 4 mm. Recent s-a propus modificarea acestor limite (ASCO-2000): TI < l,0mm, T2: l-2 mm, T3 : 2-4 mm şi T4 > 4 mm (4, 6, 9).

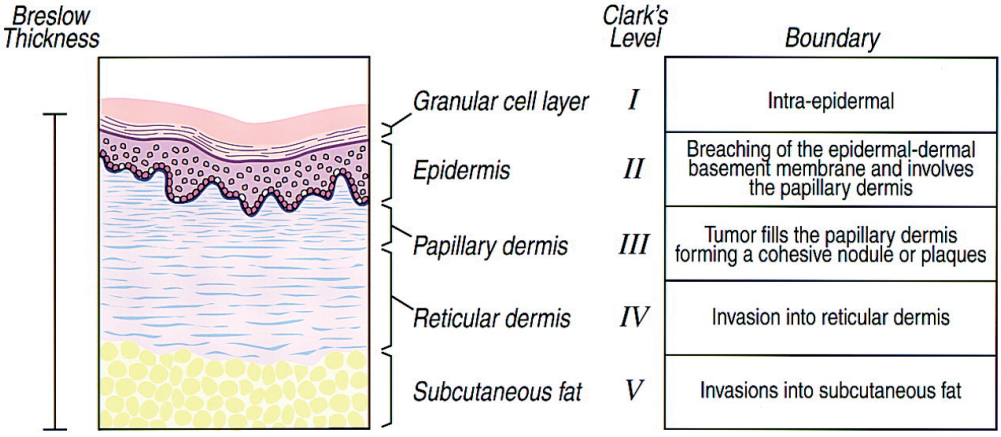


Fig. 19. *Clasificarea Klark şi Breslow*

Clasificarea TNM în melanom (AJCC 2017) (14, 19)

Clasificarea clinică TNM
T-Tumora primară

Extensia tumorii este clasificată după excizie (a se vedea pT, pagina 143).

N - Ganglioni limfatici regionali

NX Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluaţi

NO Nu există metastaze în ganglionii limfatici regionali

N1 Metastază într-un ganglion limfatic regional sau metastază intralimfatică regională, fără metastaze ganglionare

N1 a Doar metastaze microscopice (clinic oculte)

Nlb Metastaze macroscopice (clinic aparente)

Nlc Metastaze satelite sau în tranzit, fără metastaze ganglionare regionale

N2 Metastaze în 2 sau 3 ganglioni limfatici regionali ori metastaze regionale intralimfatice, împreună cu metastaze în ganglionii limfatici

N2a Doar metastaze ganglionare microscopice

N2b Metastaze ganglionare macroscopice

N2c Metastaze satelite sau în tranzit, cu o singură metastază ganglionară regională

N3 Metastaze în 4 sau în mai mulţi ganglioni limfatici regionali sau în ganglioni limfatici regionali apropiaţi unul de altul ori metastaze satelite sau metastaze în tranzit, împreună cu metastaze în 2 sau în mai mulţi ganglioni limfatici

N3a Doar metastaze ganglionare microscopice

N3b Metastaze ganglionare macroscopice

N3c Metastază(e) satelită(e) sau în tranzit, alături de 2 sau mai multe metastaze ganglionare regionale

M - Metastaze la distanţă

MO Nu există metastaze la distanţă

M1 Metastaze la distanţă*

Mia Piele, ţesut subcutanat sau ganglion(i) limfatic(i) dincolo de ganglionii limfatici regionali

Mlb Plămân

Mic Alte localizări în afara sistemului nervos central

Mld Sistem nervos central

Stadializare clinică

Stadiul 0	pTis	NO	MO
Stadiul IA	pTla	NO	MO
StadiulIB	pTlb	NO	MO
	pT2a	NO	MO
Stadiul IIA	pT2b	NO	MO
	pT3a	NO	MO
Stadiul IIB	pT3b	NO	MO
	pT4a	NO	MO
Stadiul IIC	pT4b	NO	MO
Stadiul III	Oricare pT	N1.N2.N3	MO
Stadiul IV	Oricare pT	Oricare N	Ml

Stadializare patologică

Stadiul 0	pTis	NO	MO
Stadiul I	pTl	NO	MO
Stadiul IA	pTla	NO	MO
	pTlb	NO	MO
StadiulIB	pT2a	NO	MO
Stadiul IIA	pT2b	NO	MO
	pT3a	NO	MO
Stadiul IIB	pT3b	NO	MO
	pT4a	NO	MO
Stadiul IIC	pT4b	NO	MO
Stadiul III	Oricare pT	NI, N2, N3	MO
Stadiul IIIA	pTla.Tlb, T2a	Nla, N2a	MO
Stadiul IIIB	pTla,Tlb,T2a	Nlb, Nlc, N2b	MO
	pT2b-T3a	Nl,N2a, N2b,	MO
Stadiul IIIC	pTla.Tlb, T2a,T2b,T3a	N2c, N3	MO
	pT3b,T4a	NI, N2, N3	MO
	pT4b	N1.N2	
Stadiul IIID	pT4b	N3	MO
Stadiul IV	Oricare pT	Oricare N	Ml

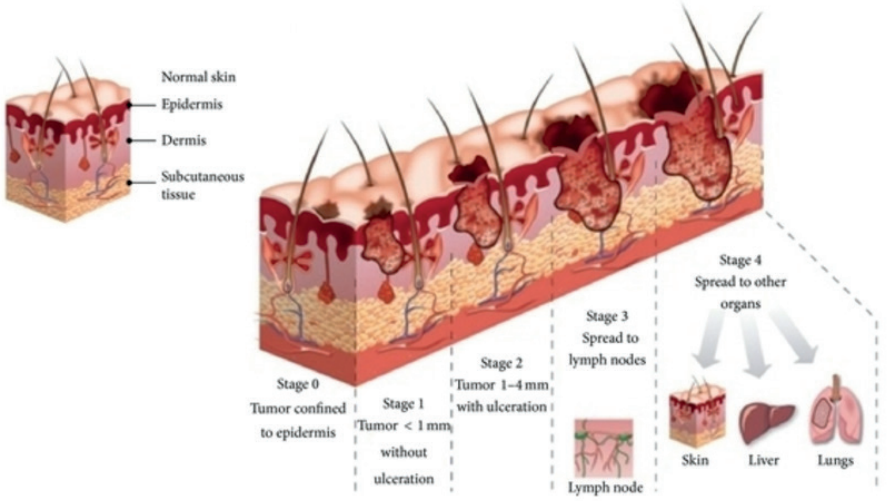


Fig. 20. *Imagine Clasificarea Melanomului conform stadiului*

Odată cu răspândirea procesului malign în ganglionii limfatici, supravieţuirea scade brusc.

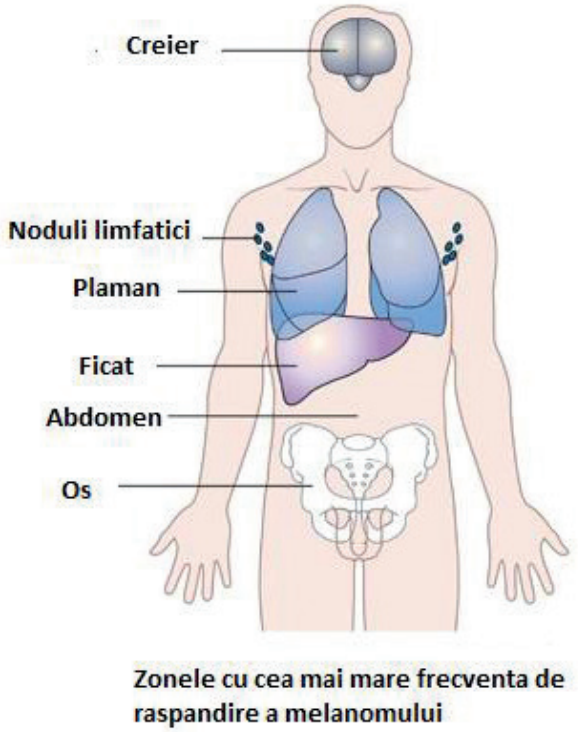


Fig. 21. *Metastazarea limfogenă şi hematogenă a MM*

Diagnosticul diferenţial (15, 27)

- Nev melanocitar
- Angiom subunghial, tumora glomică
- Keratoză seboreică
- Carcinom bazocelular
- Angiom trombozat
- Histiocitom
- Granulom piogen
- Boala Paget
- Boala Bowen
- Limfom cutanat.

Tratamentul

Tratamentul MM va depinde de stadiul bolii, poate fi radical, combinat şi complex.

Tratamentul chirurgical. Pacienţii cu stadiul I de melanom prezintă un pronostic favorabil şi supravieţuire la 10 ani. Metoda radicală şi optimală este considerată

Electroexcizia tumorii primare [2; 23; 51]. Sunt cunoscute şi alte metode, cum ar fi: criodistrucţia tumorii, lazeroterapia, hipertermoterapia, radioterapia [8; 57; 111; 129].

În cazurile melanomului *in situ* şi lentigo-melanomului se recomandă efectuarea Electroexciziei tumorii la distanţa de l cm de la tumoră, indiferent de localizarea ei, deoarece şansele apariţiei recidivelor sunt minime [17; 106].

Operaţia Duken se face în cazul melanomului pielii membrelor inferioare şi constă în evidarea ganglionilor limfatici inghinali în bloc cu ţesutul adipos. Operaţia Crille se efectuează în cazul metastazării limfatice în galglionii limfatici cervicali a melanomului pielii din regiunii capului şi a gâtului. În cazul afectării pielii membrelor superioare sau, în unele cazuri ale trunchiului, se realizează limfadenectomia ganglionilor limfatici axilari. Eficacitatea limfadenectomiei profilactice se confirmă prin faptul că metastazele în nodulii limfatici regionali se întâlnesc la fiecare al 3-lea bolnav.

Mai frecvent, melanomul metastazează în ganglionii limfatici, în piele şi ţesutul subcutanat adipos. În organele interne, melanomul mai des metastazează în plămâni, ficat, creier, oase şi tractul digestiv (7, 9, 20)

Tratamentul chimioterapic. Terapia chimioterapică a MM este destul de limitată. Este utilizată mai frecvent pentru pacienţii după tratament chirurgical pentru stadiile IIC, IIB, IIIC, în cazul desiminării procesului sau a recidivei tumorii. Este binevenită polichimioterapia, aşa cum este: Cisplatina+Dacarbazina, Dacarbazina+Tamoxifen, Cispaltin + Dacarbazin + Tamoxifen, Carboplatina + Dacarbazin + Tamoxifen, etc. (12, 30).

Imunoterapia- este metoda adjuvantă de elecţie, sau care poate fi combinată cu chimioterapia sistemică. Este utilizată pe larg Interferonul -α2b, în doza de 20 mln UI/m2, zilnic, 5 zile pe săptămână, timp de 4 săptămâni, cu evidenţă în dinamică a pacientului, în cazul în care este necesitate tratamentul se repetă. La moment tratamentul de elecţie în Europa, SUA este target terapia, cu utilizarea preparatelor Nivolumab. Interferon ca metodă de imunostimulare nu se mai utilizează în ţările înalt dezvoltate şi ne demonstrează ineficacitatea acestuia în tratamentul MM (1, 9).

Tratamentul radioterapeutic

De cele mai frecvente ori tratamentul radioterapic este cel postoperator, iar schemele de tratament depind de localizarea tumorii, de grosimea, marginile de rezecţie pozitive, tratamentul primar efectuat. Sunt cunoscute mai multe scheme de tratament radioterapic, cele mai frecvente sunt următoarele scheme:

- DS 32Gy, 4 fracţii de 8 Gy, timp de 4 săptămâni;
- DS 50Gy, a câte 20 fracţii a 2,5 Gy, timp de 4 săptamâni (18, 23, 30)

Metode de profilaxie - o importanţă vădită o are informatizarea populaţiei despre această maladie, autocontrolului la oglindă, despre cât de importantă este controlul anual a pacienţilor cu risc sporit de dezvoltare a MM, a persoanelor din grupul de risc, a persoanelor care lucrează în aer liber, despre importanţa aplicării cremelor de protecţie, hainelor de calitate naturală, ochelari, chipiului.

Supravieţuirea la 5 ani la pacienţii cu MM şi cu metastaze în ganglionii limfatici constitue 48% (37% la 10 ani) (4,21).

Bibliografie

1. http://www.scumc.ro/de-ce-e-melanomul-atat-de-agresiv/
2. Agero Al, Busam KJ, Benvenuto-Andrade C et al. Reflectance confocal microscopy of pigmented basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 54(4):638-43 (2005).
3. Bucur Gh., Opriş A.D.: Boli dermatovenerice. Enciclopedie, Editura Medicală Naţională, Bucureşti, 269-274 (2002).
4. Cancer and its management (7th Edition)J Tobias and D Hochhauser Blackwell, 2015
5. Charles CA, Marghoob AA, Busam KJ et al. Melanoma or pigmented basal cell carcinoma: a clinical-pathologic correlation with dermoscopy, in vivo confocal scanning laser microscopy and routine histology. Skin Res Technol. 8(4):282-7 (2002).
6. Gheuca-Solovastru L. Dermatologie Clinică şi Venerologie, Editura Junimea laşi, 196- 200 (2003).
7. http://buuza.msk.ru/melanoma-kozhi-foto.html
8. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx 5. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta, 2016;
9. http://ro.emed.org.ua/dermatologie-2/29934-melanom-simptome-etapele-%C8%99i-particularit%C4%83%C8%9Bile.html
10. http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2016/index 6. American Cancer Society. Global Cancer Facts &Figures 3rd Edition. Atlanta, 2015;
11. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/ 3. GLOBOCAN. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012;
12. http://www.worldcancerday.org/about/2016-2018-world-cancer-day-campaign 2. WHO. Cancer Fact sheet N°297;
13. https://doc.ro/sanatate/Melanomul-diagnostic-prevenire-tratament
14. https://ru.scribd.com/presentation/153544787/Melanomul-Malign-Cutanat
15. https://voproshalka.ru/az/melanoma-chto-eto-takoe-simptomy-bolezni-profilaktika-i-lechenie/
16. https://www.medicalnewstoday.com/articles/320223.php
17. https://www.ncbi.nlm.nih.gov
18. Menzies SW, Emery J, Staples M et al. Impact of dermoscopy and short-t« sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesion: primary care: a sequential intervention trial. Br 1 Dermatol 2009; 161:1270-7.
19. Morand J J, Lightburn E. Peau noire. In: Encycl Med Chir (Dermatologie). Elsevier S-5 (Ed), Paris, France. 98-850-A-10, 17 (2001).
20. Oanţă A. Dermatologia în cazuri clinice. Editura Transilvania Brasov, (2002).
21. Omitrescu A. Dermatologie. Editura Naţional, Bucureşti, 266-277 (1997).
22. Rook, Wilkinson, Ebling: Textbook of dermatology, Editura Blackwell Scientific Publications., Fith Edition, 2746-2749 (2004).
23. Stoicescu I, Florescu M, Simionescu C et al. Dermato-histopatologie practică. Editura Universitarea Craiova, 252-255 (2006).

CAPITOLUL

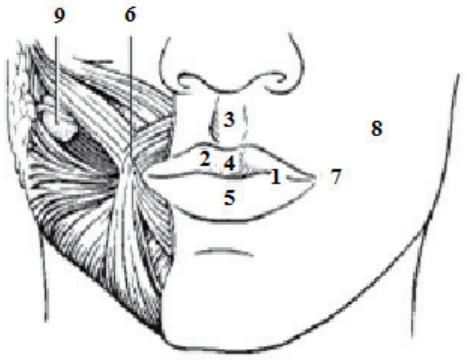
II

TUMORILE REGIUNII CAPULUI ŞI GÂTULUI

2.1. CANCERUL BUZEI INFERIOARE

Țîbîrnă Andrei

Anatomia: buza inferioară (*labium inferius*) prezintă o structură muco-musculo-cutanată, mobilă, care delimitează orificiul bucal în partea inferioară. **Mucoasa buzei** Buza începe la joncţiunea dintre marginea vermilionului şi piele şi include numai suprafaţa vermilionului sau acea porţiune a buzei care intră în contact cu buza opusă. Restul vermilionului este stadializat în capitolul referitor la piele. Acesta este subdivizat în buza superioară si în cea inferioară, îmbinate la comisurile gurii.



1. Rima oris
2. Buza superioară
3. Filtrum
4. Tuberculum
5. Buza inferioară
6. Comisura labială
7. Unghiul gurei
8. Obrazul
9. Ţesut adipos

Fig. 1. *Anatomia buzei inferioare*

Este formată din 3 părţi: *cutanată*; *intermediară* (margine roşie); *mucoasa*. Buzele, inclusiv şi cea inferioară, au următoarele funcţii: reţinerea alimentelor în cavitatea bucală, suptul, formarea bolului alimentar, participarea la masticaţie, contribuirea aspectului estetic, mimica, formarea consoanelor bilabiale („b”, „m”, „p”), labiodentale („f” şi „v”), pronunţarea vocalelor „o” şi „u”.

Prima descriere a cancerului buzei inferioare îi aparţine medicului din antichitate Aulus Cornelius Celsus (sec. I al erei noastre), iar cea mai veche metodă de tratament chirurgical al cancerului acestei localizări a fost rezecţia cuneiformă a buzei. Metoda s-a dovedit a fi puţin eficientă, deoarece procentul recidivelor era foarte înalt. În scopul ameliorării rezultatelor au fost efectuate un şir de cercetări, au fost elaborate diverse metode de tratament, atât chirurgical, cât şi radioterapuetic, medicamentos ş.a.

Epidemiologia cancerului buzei inferioare în zonele sudice (India, Asia Mijlocie, Şri-Lanca, Birma, America de Sud), mai puţin în ţările nordice, în SUA, Europa Centrală. Din a doua jumătate a secolului XX, când la baza cercetărilor epidemiologice ale cancerului buzei inferioare a fost pusă statistica ştiinţifică clinico-experimentală. În Republica Moldova cancerul buzei inferioare ocupă locul 5-7 în structura maladiilor

canceroase. Incidența constituie 5 – 5,5% din localizările regiunii capului și gâtului. În Republica Moldova anual se înregistrează 180 de bolnavi primari, vârsta vulnerabilă constituie 50 – 70 de ani, preferință de sex masculin. O prognozare veridică a dinamicii morbidităţii şi mortalităţii prin cancerul buzei inferioare a devenit posibilă în rezultatul organizării Cancer-registrului republican. În ultimii ani s-a observat o scădere a indicilor mortalităţii prin cancerul buzei inferioare, ceea ce demonstrează o ameliorare a diagnosticului şi a tratamentului cancerului acestei localizări.

Etiopatogeneza.

Cancerul buzei inferioare, ca şi multe alte forme de cancer, are o etiopatogeneză polietiologică. În apariţia lui sunt implicaţi mai mulţi factori etiologici, cum ar fi:

Factorii interni:

- imunitate compromisă;
- predispunerea genetică.

Factori externi:

- fizici: insolaţie (UV), radiaţie ionizantă, microtraume cronice (dinți ascuțiți, cariați, proteze necalitative, tăieturi cu lama etc), microcombustii (cu mucul de țigară);
- chimici: diverse substanţe chimice nocive (produse de prelucrare petrolieră, chimicale din agricultură), inclusiv alcoolul şi tutunul;
- biologici: infecţii virusale (VHZ, HPV), bacteriene.
- factorii stilului de viață, cum ar fi abuzul de tutun şi alcool în combinație influenţează negativ supravieţuirea, înregistrarea exactă a fumatului, în număr de pachete pe an, și a alcoolului, în număr de zile de băut pe săptămână si număr de băuturi pe zi. Istoricul privind consumul de tutun ar trebui raportat ca element demografic și poate fi inclus în grupurile de prognostic pe viitor. Din punct de vedere practic, clasificarea standard ar trebui să fie următoarea: nefumător; <10 pachete-an; >10 dar <20 pachete-an; >20 pachete-an. Nutriţia este un factor de prognostic important şi va fi măsurată indirect prin pierderea a mai mult de 5% din greutatea corporală în ultimele şase luni. Depresia afectează în mod negativ calitatea vieţii şi supravieţuirea. Diagnosticul anterior sau actual de depresie ar trebui înregistrat în dosarul medical.

Factorii nocivi din mediul extern, acţionând timp îndelungat pe fondul unei predispoziţii interne provoacă modificări patologice în ţesuturile organului respectiv, în cazul de faţă asupra ţesuturilor buzei inferioare. Modificările sunt multiple şi diferite, dar în ansamblu sunt numite „stări precanceroase" sau „precancere". Pe parcurs au fost elaborate diverse clasificări ale acestor stări precanceroase. Prezentăm una dintre clasificări, care este relativ simplă şi redă caracterul morfologic al modificărilor.

I. Stări precanceroase cu incidenţă joasă de malignizare (precancere facultative)
   1. Diskeratoză difuză (cheilita cronică)
      - proliferativă
      - destructivă

II. Stări precanceroase cu incidenţă de malignizare înaltă (precancere obligante)

1. Diskeratoză nodulară
   a) destructivă (fisură cronică);
   b) proliferativă
      - corn cutanat
      - leucoplazie
      - papilom
      - teratoakantom

Pentru formele destructive sunt caracteristice procese erozive, ulceroase, iar pentru cele proliferative – formaţiuni cu caracter proliferativ şi de cornificare cu acantoză.

Dintre formele proliferative cel mai frecvent întâlnit este keratoacantomul.

Keratoacantomul este o formaţiune tumorală foarte asemănătoare cu cancerul buzei la stadii incipiente. Se dezvoltă, de regulă, sub influenţa factorilor nocivi din mediu (soare, vânt). Poate apărea în rezultatul traumelor cronice ale buzei sau microcombustiilor. În ultimul timp tot mai insistent se vorbeşte despre rolul virusului în etiogeneza cancerului buzei, iar traumele, combustiile sunt doar factori cocancerigeni, predispozant. Keratoacantomul, de regulă, se dezvoltă pe segmentul central în cel lateral şi niciodată nu se dezvoltă în zona comisurii labiale.

Semne clinice caracteristice keratoacantomului sunt „gulerul" epitelial, format pe perimetrul formaţiunii şi bureletele dur aderent acestui „guler". Ulterior suprafaţa formaţiunii se keratinizează de la centru şi apare încă un semn caracteristic keratoacantomului – un şanţ în jurul focarului de keratinizare, care se mai numeşte pseudoulcer, pentru că nu sângerează, spre deosebire de ulcerul veritabil.

Keratoacantomul adeseori se poate maligniza şi unul dintre semnele malignizării este accelerarea creşterii keratoacantomului şi induraţia acestuia. Din aceste considerente keratoacantomul este considerat ca fiind un precancer obligant.

Tratamentul precancerelor se efectuează prin diferite metode: conservativ, chirurgical, radioterapeutic şi combinat:

CONSERVATIV – aplicarea unguentelor naturale (unt, ulei de cătină ş.a.);

CHIRURGICAL – excizia formaţiunii cu bisturiul obişnuit sau cu bisturiul electric;

RADIOTERAPEUTIC – în ultimul timp această metodă este de elecţie, se aplică radioterapia de contact sau tisulară;

METODA COMBINATĂ - constă din 2 etape:

I etapă – iradierea focarului

Etapa II – operaţia Vanach

După o evoluţie mai îndelungată precancerul se poate maligniza, această transformare începe, de regulă, cu accelerarea creşterii formaţiunii, cu apariţia

indurației accentuate şi a rugozității suprafeței. Se formează o placă densă, sub care pot fi observate excrescenţe papilomatoase mici, slab sângerânde.

Acest infiltrat tumoral creşte în dimensiuni, devine dur, iar la periferia lui se formează un burelete iniţial mai bine delimitat, iar pe măsura evoluţiei limitele devenind neclare.

Cancerele apărute pe fondul diskeratozelor proliferative difuze sau nodulare, se manifestă ca forme papilare de cancer, care fiind localizate pe buza inferioară au aspect de formaţiune proeminentă de diverse forme, cu limite slab pronunţate, indoloră şi dură la palpare. Formele multiple au aspect de excrescenţe mărunte, multiple, care se contopesc într-o tumoare extinsă zemuindă. Deşi tumoarea este extinsă, ea este superficială datorită particularităţilor biologice ale ţesuturilor buzei.

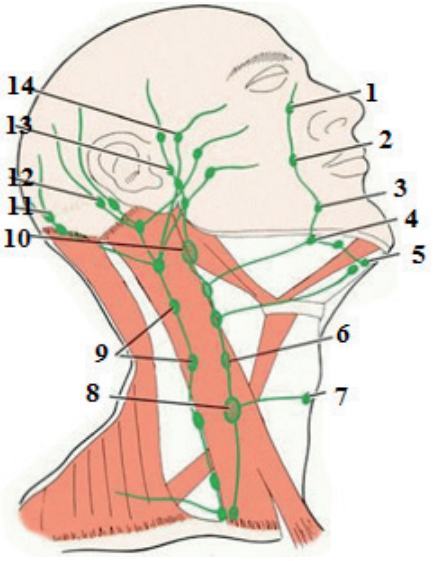
Forma ulceroasă a cancerului buzei inferioare iniţial prezintă o leziune, acoperită cu o crustă densă, la detaşarea căreia apare un ulcer cu marginile iregulate. Marginile ulcerului sunt torsionate, indurate, neregulate. Fundul ulcerului e de consistenţă dură, este uscat, fără eliminări.

Iniţial ulcerul este indolor şi doar ulterior se asociază procesul inflamator, apar durerile şi eliminările purulente.

Forma ulceroasă are o evoluţie rapidă, în scurt timp în proces sunt implicate toate straturile: pielea, muşchii, mucoasa. La stadii avansate se răspândeşte pe ţesuturile şi zonele adiacente.

Extensia extraganglionară (ENE – *extranodular extention***)**

ENE este definită ca extensie a carcinomului metastatic în ganglionul limfatic, ce depăşeşte capsula si se extinde în ţesutul conjunctiv înconjurător, indiferent de reacţia stromală asociată. Aspectele histopatologice pentru ENE sunt după cum urmează:



1. ggl infarorbital
2. ggl bucali
3. ggl mandibulari
4. ggl submandibulari
5. ggl submentonieni
6. ggl cervicali profunzi
7. ggl pretraheali
8. ggl juguloomohioidieni
9. ggl superficiali
10. ggl jugulodigastrici
11. ggl occipitali
12. ggl posteriori auriculari
13. ggl preauriculari
14. ggl parotidieni

Fig. 2. *Diagrama drenajelor limfatice regiunii capului și gâtului*

- ENEmi (ENE microscopică mai mică sau egală cu 2 mm)
- ENEma (ENE mai mare de 2 mm sau ENE macroscopică)

Profunzimea invaziei (DOI – *depth of invasion***)**

DOI evaluează gradul de invazie al unui carcinom, indiferent de componența exofitică. Se măsoară întâi prin identificarea „liniei orizontale" a membranei bazale din mucoasa scuamoasă adiacentă. De la această linie orizontală, se stabileşte o „linie verticală" la cel mai adânc punct al invaziei tumorale, ceea ce reprezintă DOI. Profunzimea invaziei este înregistrată în milimetri. Măsurătorile în milimetri se pot realiza cu uşurinţă prin tipărirea liniilor pe folii de acetat, care pot fi suprapuse peste lamele de sticlă.

Evoluţia clinică a cancerului buzei inferioare decurge în 4 stadii:

St. I – tumoare sau ulcer cu Ø 1-1,5 cm, în limitele mucoasei şi submucoasei marginii roşii a buzei inferioare, fără Mt;

St. IIa – tumoare sau ulcer mai mare de 1,5 cm, dar numai ½ a suprafeţei buzei în limitele mucoasei şi submucoasei;

St. IIb – tumoare sau ulcer de aceleaşi dimensiuni sau mai mică cu 1-2 Mt mobile în ganglionii regionali;

St. IIIa – tumoare sau ulcer extins cu invazie în toate straturile buzei sau cu răspândire în obraz, ţesuturile moi ale regiunii submentale;

St. IIIb – tumoare sau ulcer identic IIIa sau mai mică cu Mt parţial fixate în ganglionii limfatici regionali;

St. IVa – tumoare extinsă în faza de descompunere cu invazie în toate straturile, cu răspândire în comisura labială, regiunea bărbiei, Mt fixate regionale;

St. IVb – tumoare de orice dimensiune cu Mt la distanţă.

DEFINIRI ALE TNM - AJCC

Definirea tumorii primare (T)

Categorie T	Criterii T
TX **T0** **Tis**	Tumora primara nu poate fi evaluată Tumora primitivă nu este decelabilă Carcinom *in situ*
TI	Tumoră <2 cm, cu profunzimea invaziei (DOI) <5 mm DOI este profunzimea invaziei, nu grosimea tumorii
T2	Tumoră <2 cm, DOI >5 mm si <10 mm sau tumoră >2 cm, dar <4 cm, DOI <10 mm
T3	Tumoră >4 cm sau orice tumoră cu DOI >10 mm
T4	Boală locală moderat avansată sau foarte avansată

T4a	Boală locală moderat avansată (buză) Tumora invadează prin corticala osoasă sau afectează nervul alveolar inferior, planșeul bucal sau pielea feţei (de ex., obrazul sau nasul) (cavitate orală) Tumora invadează numai structurile adiacente (de ex., prin corticala osoasă a mandibulei sau a maxilarului sau afectează sinusul maxilar sau pielea fetei) Notă: eroziunea superficială a osului/alveolei dentare (singură) de o tumoră gingivală primară nu este suficientă pentru a fi clasificată ca T4.
T4b	Boală locală foarte avansată Tumora invadează spaţiul masticator, plăcile pterigoidiene sau baza craniului şi/sau invadează circumferenţial artera carotidă internă.
Categorie N	Criterii N
NX **NO**	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluaţi Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
NI	Metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilateral J <3 cm în dimensiunea maximă, ENE(-)
N2	Metastază într-un singur ganglion ipsilateral >3 cm, dar <6 cm în dimensiunea maximă și ENE (-) sau metastaze în multipli ganglioni limfatici ipsilaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE (-) sau metastaze în ganglioni limfatici bilaterali sau controlaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă si ENE (-)
N2a	Metastază într-un singur ganglion ipsilateral >3 cm, dar <6 cm în dimensiunea maximă si ENE(-)
N2b	Metastaze în multipli ganglioni ipsilaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-)
N2c **N3**	Metastaze în ganglioni limfatici bilaterali sau controlaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă și ENE (-) Metastază într-un ganglion limfatic >6 cm în dimensiunea maximă si ENE(-) sau metastaze în oricare dintre ganglioni și ENE(+) evidentă clinic

Definirea metastazelor la distanţă (M)

Categorie M	**Criterii M**
M0	Fără metastaze la distantă
M1	Metastaze la distantă

GRUPURI AJCC DE STADIU PROGNOSTIC

Când T este	**Şi N este...**	Şi M este...	**Atunci stadiul este...**
Tis	N0	M0	0
T1	NO	MO	I
T2	NO	MO	II
T3	NO	MO	III
T1,2,3	NI	MO	III
T4a	N0,l	MO	IVA
T1,2,3,4a	N2	MO	IVA
Oricare T	N3	MO	IVB
T4b	Oricare N	MO	IVB
Oricare T	Oricare N	M1	IVC

GRAD HISTOLOGIC (G)

G	**Definirea G**
GX	Gradul nu poate fi evaluat
Gl	Bine diferenţiat
G2	Moderat diferenţiat
G3	Slab diferenţiat

Diagnosticul clinic al cancerelor buzei se bazează cel mai mult pe istoric (anamneza) şi pe examinarea fizica (vizual şi palpator). Pentru a confirma diagnosticul, este necesară biopsia, iar aceasta se face, de obicei, din tumora primară. Biopsia ganglionară se realizează prin aspiraţie cu ac fin sau examen citologic (frotiu) atunci când este indicat. Rezultatele biopsiei de diagnostic a tumorii primare, a ganglionilor regionali şi a metastazelor la distantă pot fi incluse în clasificarea clinică. Diagnosticul de ENE ar trebui să se bazeze aproape în întregime pe examinarea fizică, mai degrabă decât pe studiile imagistice. Examinarea buzelor si a cavităţii bucale relevă, de obicei, cel mai mare diametru al cancerului, deşi palparea este esenţială pentru evaluarea DOI şi a extensiei în submucoasă. Extensia cancerului la nivelul mucoasei reflectă dimensiunea sa liniară reală. Induraţia care înconjoară cancerul apare, de obicei, ca urmare a inflamatiei peritumorale. DOI trebuie diferenţiată de grosimea tumorii, iar determinarea sa se bazează pe invazia sub planul definit de mucoasa normală înconjurătoare. Orice aspect exofitic trebuie notat, dar atribuirea stadiului este determinată de ceea ce se manifestă la/sub suprafaţă (definită de mucoasa normală

adiacentă). Trebuie notate dovezile clinice ale distrucţiei osoase şi trebuie estimată profunzimea acesteia (de ex., în os versus prin cortex în spaţiul măduvei). Disfagia este sugestivă pentru o tumoră care prezintă invazie suficientă a structurilor orale pentru a produce disfuncţii. La fel, salivarea sau incapacitatea de a înghiţi lichide fără dificultate sugerează o tumoră cu DOI substanţială. Trismusul, atunci când nu este cauzat de durere, se asociază cu o leziune profund invazivă. Amorţeala buzei si/sau a dinţilor este frecvent asociată cu invazia nervilor.

Leziunile groase sunt adesea definite prin tomografie computerizată în secţiuni transversale (*computer tomography* - CT) sau prin imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM) în funcţie de disponibilitate, toleranţa pacientului, alergiile la substanţa de contrast şi costuri. Examinarea CT oferă un avantaj față de IRM în evaluarea eroziunii osoase corticale, deşi cea din urmă pare să fie mai sensibilă, dar mai puţin specifică pentru detectarea invaziei măduvei osoase. IRM oferă avantajul suplimentar al evaluării invaziei tumorale perineurale. Tomografia cu emisie de pozitroni (*positron emission tomography* - PET)/CT este efectuată în primul rând pentru stadializarea ganglionară a bolii sau atunci când se suspectează metastaze la distanţă, cu excepţia cazului în care componenta CT este efectuată ca o examinare post-contrast, cu evaluarea imagistică a gâtului. Ultrasonografia nu permite o evaluare adecvată privind localizarea tumorii primare a buzei, dar poate fi suplimentară pentru evaluarea ganglionară cu alte rezultate de altfel echivoce ale imagisticii ganglionare.

Tratamentul cancerului buzei inferioare

În tratamentul cancerului buzei inferioare se ţine cont întotdeauna de stadiul procesului tumoral (gradul de răspândire) şi forma clinică a tumorii. Principiul de bază al tratamentului cancerului acestei localizări este efectuarea lui în 2 etape: tratamentul focarului primar şi tratamentul metastazelor regionale.

Stadiul I-II de obicei se efectuează rezecţii lărgite de buză inferioară cu plastie a țesuturilor locale.

Fig. 3. *Rezecţie lărgită a buzei inferioare cu plastie locală*

1. **Metoda radioterapică** – telegamaterapie în doză sumară de 60 Gy.
2. **Metoda chirurgicală** - rezecţie trapezoidală cu plastie ulterioară după metoda lui N. Blohin, A. Paces.

Fig. 4. *Schema rezecției trapezoide a buzei inferioare*

3. **Metoda criodestrucţiei** în forme exofite.

   Tratamentul al st. III

1. Metoda combinată: radioterapie preoperatorie (40-50 Gy) + rezecţie trapezoidală a tumorii cu plastie ulterioară a defectului
2. Pentru forme ulceros-infiltrative: radioterapie asociată (telegamaterapie 40 Gy+ Roentgenterapie de contact sau brahiterapie)

   Stadiul IV
   Metoda complexă:
   - cură de telegamaterapie (50 Gy);
   - la o săptămână după radioterapie se efectuează operaţie combinată (rezecţie lărgită a buzei inferioare în bloc cu ţesuturile moi ale regiunii mentoniere, planşeului bucal, în caz de necesitate cu rezecţia mandibulei şi plastie secundară);
   - chimioterapie postoperatorie (metotrexat 5-Fluoruracil, Bleomicină, Cisplatină conform protocoalelor speciale).

   Stadiul IVb – tratament paliativ

Tratamentul metastazelor ganglionare regionale se efectuează prin metoda chirurgicală în diferite variante.

1. Operaţia tip Vanach, care constă în evidarea ganglionilor limfatici submandibulari în bloc cu glandele salivare submandibulare.
2. Evidarea ganglionilor „fascicolo-fascială", varianta superioară, care constă din operaţia tip Banch + extirparea ţesuturilor moi din triunghiul cervical lateral.
3. Operaţia de tip Cryle – evidarea ganglionilor în bloc cu ţesuturile moi cervicale, înlăturarea porțiunii cervicale a venei jugulare interne şi muşchiul sterno-cleido-mastoidian.

Prognosticul

La stadiul I-II – vindecare la 100 %;

La stadiul III – se pot obţine 50-60% vindecare;

La stadiul IIIb-IVa – vindecare în cca 15% cazuri.

Profilaxia cancerului buzei inferioare constă în evitarea factorilor nocivi fizici şi chimici:

- protejarea de razele solare directe şi de vânt a părţilor deschise ale corpului (lucrătorii agricoli, marinarii, pescarii);
- abandonarea fumatului şi a consumului abuziv de băuturi spirtoase tari;
- asanarea cavităţii bucale (leucoplazii, carie dentară, extragerea rădăcinilor dentare, protezare dentară calitativă);
- diagnosticul precoce şi tratarea adecvată a stărilor precanceroase ale buzei.

Bibliografie

1. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (I CON-S): a multicentre cohort study. The lanceî oncology. Feb 26 2016.
2. Patel S. Personal Communication. In: Lydiatt W, Shah JP, eds 2015.
3. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. American Journal ofsurgery. Oct 1986; 152 (4): 345-350.
4. Ebrahimi A, Gil Z, Amit M. International Consortium for Outcome Research (1COR) in Head and Neck Cancer. Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an internaţional multicenter retrospective study. J AMA otolaryngohgy-hcad & neck surgery. 2014; 140 (12): 1138-1148.
5. Ebrahimi A, Clark JRţ Amit M, e t al. Minimum nodal yield in oral squamous cell carcinoma: defining the standard of care in a multi-center internaţional pooled validation study. Annals of surgical oncology. Sep 2014; 21 (9): 3049-3055.
6. Prabhu RS, Hanasoge S, Magliocca KR, et al. Extent of pathologic extracapsular extension and outcomes in patients with non-oropharyngeal head and neck cancer treated with iniţial surgical resection. Cancer. May 152014; 120(10): 1499-1506.
7. Gh. Ţîbîrnă "Ghid clinic de oncologie" 2003 p.181
8. Henz Feneis, Wolfgang Dauber, "Pochet of human atlas anatomy", 4th Edition 2000 New York. p109.
9. Jatin P. Shah, "Atlas of Clinical Oncology", London, 2001, p.100 -125.

2.2. CANCERUL LINGUAL

Andrei Țîbîrnă

Cancerul lingual face parte din grupul cancerelor organelor cavităţii bucale. Conform unor surse bibliografice morbiditatea prin cancerul limbii constituie 0,9-1,2 la 100.000 populaţie. Dintre toate cancerele mucoasei cavităţii bucale 50-60% de cancere revin cancerului limbii (segmentul mobil al acesteia). O incidenţă înaltă a cancerului lingual se înregistrează în ţările asiatice India, Tawian, unde se practică mestecarea unor plante.

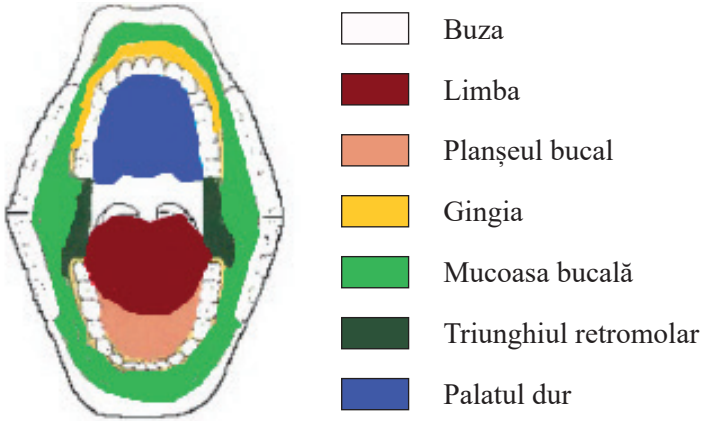


Fig. 5. *Incidența cancerului planșeul bucal*

Cancerul limbii afectează mai frecvent bărbaţii, raportul bărbaţi/femei fiind de 3:1 în Anglia, 4:1 în SUA, 7:1 în Franța, 6:1 în Republica Moldova. După frecvență și localizare, cancerul lingval este pe primul loc alcătuind 48% din cancerele organelor cavității bucale.

Etiopatogeneza: Etiologia cancerului limbii plurifactorială, fiind implicaţi factori fizici, chimici, ereditari etc. Un factor deosebit de nociv este fumatul, riscul de îmbolnăvire fiind de 2,5 ori mai mare decât la persoanele nefumătoare. Marii fumători riscă să dezvolte un cancer al mucoasei cavităţii bucale, orofaringele, inclusiv şi al limbii și de 10 ori crește riscul de cancer laringian, totodată riscul crește de 15 ori mai frecvent în caz dacă se asociază cu consumul de băuturi spirtoase.

În etiologia cancerului limbii un rol important îl joacă microtraumele cronice, provocate de dinţii cariaţi, radixurile dentare neextrase la timp, industria grea (prelucrarea nichelul), iradierile anterioare al regiunii capului și gâtului sunt un factor de risc important pentru cancerele acestei regiuni. Examinarea complectă a regiunii capului și gâtului permite de a localiza cu exactitate și extinderea focarului primar, de asemenea de a identifica metastazele regionale a maladiei. Inițial cancerul se poate prezenta ca niște pete roșietice sau albicioase non ulceroase, în procesele mai avansate afectează mucoasa și submucoasa. Cancerul acestei localizări se dezvoltă pe un teren

modificat. Acţiunea cronică, de durată a factorilor nocivi duce la modificări patologice ale ţesuturilor, aşa-zisele stări precanceroase, în cazul cancerului lingual – *leucoplazia*, forma de placă. Acest tip de precancer are un risc crescut de malignizare, motiv pentru care el trebuie tratat urgent ca măsură de prevenţie.

Un risc înalt de malignizare prezintă stările precanceroase ca *eritroplazia*, *papilomatoza*.

Clasificarea TNM - AJCC

Categorie T	**Criterii T**
TX Tis	Tumora primara nu poate fi evaluată Carcinom in situ
TI	Tumoră <2 cm, cu profunzimea invaziei (DOI) <5 mm DOI este profunzimea invaziei, nu grosimea tumorii
T2	Tumoră <2 cm, DOI >5 mm si <10 mm sau tumoră >2 cm, dar <4 cm, DOI <10 mm
T3	Tumoră >4 cm sau orice tumoră cu DOI >10 mm
T4	Boală locală moderat avansată sau foarte avansată
T4a	Boală locală moderat avansată (buză) Tumora invadează prin corticala osoasă sau afectează nervul alveolar inferior, pi an se ui bucal sau pielea feţei (de ex., obrazul sau nasul) (cavitate orală) Tumora invadează numai structurile adiacente (de ex., prin corticala osoasă a mandibulei sau a maxilarului sau afectează sinusul maxilar sau pielea fetei) Notă: eroziunea superficială a osului/alveolei dentare (singură) de o tumoră gingivală primară nu este suficientă pentru a fi clasificată ca T4.
T4b	Boală locală foarte avansată Tumora invadează spaţiul masticator, plăcile pterigoidiene sau baza craniului şi/sau invadează circumferenţial artera carotidă internă.
Categorie N	**Criterii N**
NX NO	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluaţi Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
NI	Metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilateral <3 cm în dimensiunea maximă, ENE(-)
N2	Metastază într-un singur ganglion ipsilateral >3 cm, dar <6 cm în dimensiunea maximă l si ENE (-) sau metastaze în multipli ganglioni limfatici ipsilaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE (-) sau metastaze în ganglioni limfatici bilaterali sau controlaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă si ENE (-)

N2a	Metastază într-un singur ganglion ipsilateral >3 cm, dar <6 cm în dimensiunea maximă si ENE(-)
N2b	Metastaze în multipli ganglioni ipsilaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-)
N2c N3	Metastaze în ganglioni limfatici bilaterali sau controlaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă si ENE(-) Metastază într-un ganglion limfatic >6 cm în dimensiunea maximă si ENE(-) sau metastaze în oricare dintre ganglioni si ENE(+) evidentă clinic

Definirea metastazelor la distanţă (M)

Categorie M	**Criterii M**
M0	Fără metastaze la distantă
M1	Metastaze la distantă

Grupuri AJCC de stadiu prognostic

Când T este	**Şi N este...**	**Şi M este...**	**Atunci stadiul este...**
T1	NO	MO	T
T2	NO	MO	II
T3	NO	MO	III
T1, 2, 3	NI	MO	III
T4a	N0,l	MO	IVA
T1, 2, 3, 4a	N2	MO	IVA
Oricare T	N3	MO	IVB
T4b	Oricare N	MO	IVB
Oricare T	Oricare N	M1	IVC

Clasificarea cancerului lingual.

Clasificare clinică:

St. I – tumoare în stratul mucoasei şi submucoasei cu dimensiuni până la 1 cm fără metastaze;

St II - :

a. Tumoare sau ulcer mai mare de 1 cm nu ese din limitele liniei mediane ale limbii, fără metastaze;
b. Tumoare sau ulcer identic, dar cu metastaze regionale unilaterale, mobile;

St III:

a. Tumoare sau ulcer ce trece de linia mediană a limbii sau invadează planșeul bucal, fără metastaze decelabile;
b. Tumoare sau ulcer identic cu metastaze multiple mobile sau unice fixate.

St IV – tumoare ce cuprinde o mare parte din limbă, invadează țesuturile moi adiacente, osul cu metastaze multiple mobile, solitare fixate, sau la distanță.

Clinica şi diagnosticul

Cancerul limbii, de regulă, se localizează pe marginile laterale ale limbii (72-84,4%) şi suprafaţa posterioară a vârfului limbii (4-15%). Incidenţa formelor exofite şi endofite este aproape egală.

- Cancerele endofite includ:
  - forma papilară, care prezintă o tumoare sub formă de ciupercă, clar delimitată cu excrescenţe papilare;
  - forma ulceroasă, care se caracterizează prin ulcer în formă de crater cu burelete dur pe margini.
- Tumorile exofite includ:
  - forma ulceros-infiltrativă, care se prezintă ca ulcer de dimensiuni mici, uneori cu aspect de fisură, cu infiltrat difuz pe margini;
  - forma infiltrativă se prezintă sub formă de infiltrat în adâncime, fără ulceraţie.

Caracteristica acestor leziuni trebuie documentate prin: apariția acestor leziuni, caracterul, localizarea, dimensiunile tumorale în centimetri, consistența la palpație, mobilitatea tumorii față de țesuturile adiacente, în special cu stratul cortical osos, profunzimea invaziei tumorale (superficială sau infiltrativă. Majoritatea cancerelor linguale au structură pavimentoasă.

În segmentele anterioare (cca 2/3 din limbă) se dezvoltă cancere de gradul I-II de agresivitate, iar în segmentul posterior (baza limbii) prevalează carcinoame cu gradul II de agresivitate.

Una dintre particularităţile evoluţiei clinice a cancerului limbii este agresivitatea accentuată a tumorilor relativ mici (sub 4 cm), ele prezentând o incidenţă înaltă a metastazării oculte comparativ cu alte tumori localizate în cavitatea bucală (30-40% Mt la stadiile I-II). Acest fapt se explică prin activitatea înaltă a muşchilor limbii, dar şi prin vascularizarea abundentă atât sangvină, cât şi limfatică.

Cancerul localizat pe vârful limbii metastazează, de regulă, în ganglionii submentonieni, de acolo în cei submandibulari şi cervicali profunzi. Cancerul suprafeţelor laterale ale limbii metastazează în ganglionii submandibulari şi cervicali medii. Tumorile localizate pe linia mediană metastazează bilateral (5-20%).

Totuși cancerul lingval este o tumoră vizibilă și de obicei simptomatice, deci cancerele orale în mare majoritate sunt depistate în stadiile precoce I și II. Cancerul

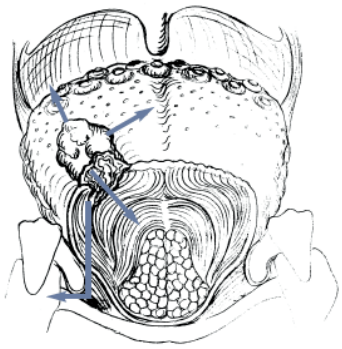


Fig. 6. *Răspândirea anatomică a cancerului lingval*

limbii se răspândește de-a lungul suprafeței mucoaselor, ce afectează planșeul bucal, mandibula sau orofaringele, sau se poate răspândi în profunzimea țesuturilor musculare, acolo unde tumoarea întâlnește o rezistență mică tisulară (fig. 6).

Pentru cancerul limbii este caracteristică apariţia durerilor cu iradiere în gât şi dereglărilor funcţionale (masticaţia, deglutiţia, vorbirea) la stadii incipiente. Dereglarea mobilităţii limbii sau fixarea ei parţială indică un proces tumoral infiltrativ, care se caracterizează prin discordanţa dintre dimensiunea tumorii şi a infiltratului.

Atât forma exofită, cât şi cele endofite evoluează rapid, formează ulcere, cu burelete masiv şi dur. Palpaţia este dureroasă din cauza asocierii procesului inflamator. În scurt timp începe procesul de descompunere tumorală, apare mirosul fetid.

Diagnosticul: clinic din anamneza pacientului poate prezenta îmbolnăvirea, localizarea simptoamelor a unui pseudo-ulcer ce nu a fost tratat timp îndelungat, prezența unei mase tumorale în cavitatea orală sau a gâtului, sau orice alt simptom al nervilor carnieni. Reducerea mobilității lingvale denotă răspândirea procesului spre nervul hipoglos etc. Nu se va omite factorii de risc al pacientului cum este tutunul în asociere cu alcoolul sau a altor iritanți ele fiind factorii critici în declanșarea neoplaziei orale.

- clinic: anamneza
  examen vizual
  examen palpator
- citologic: examinarea frotiului materialului colectat de pe suprafaţa ulcerului
- biopsia şi examen morfologic. Menţionăm că în prealabil se efectuează o iradiere de 10 Gy în scop profilactic. Materialul se colectează cu ansa sau cu bisturiu electric.

Diagnostic diferenţial se va face cu TBC, sifilis, actinomicoză, limfangioame.

Tratamentul cancerului lingual

Tratamentul cancerului lingual începe în mod obligatoriu cu asanarea cavităţii bucale, care include: tratarea dinţilor cariaţi, extragerea radixurilor dentare, înlăturarea protezelor necalitative.

La stadiile I-II ale cancerului părţii mobile a limbii se aplică metoda chirurgicală: rezecţia cu ajutorul bisturiului electric (fig. 7).

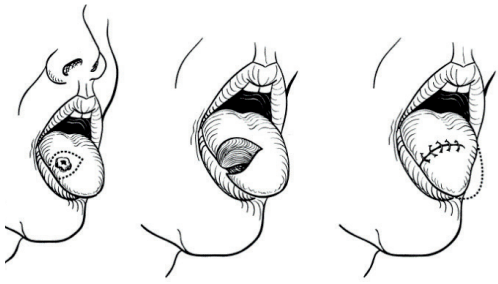


Fig. 7. *Excizia perorală şi plastia în cancerul lingval T1*

La stadiile I-III cu infiltrarea ţesuturilor sub 4 cm cu invazie minimală în mucoasa mandibulei se aplică radioterapia asociată. Se recomandă aplicarea traheostomiei, luând în consideraţie un eventual edem al limbii. Metastazele ganglionare sunt supuse tratamentului combinat: radioterapie + evidare ganglionară.

În celelalte cazuri este recomandat tratament combinat: telegamaterapie preoperatorie (40-45 Gy) a focarului primar şi a zonelor de metastazare, la 2-3 săptămâni după radioterapie se efectuează intervenţia chirurgicală.

În cancer lingual se efectuează 2 tipuri de operaţii: hemiglosectomia şi rezecţia combinată. În hemiglosectomie se foloseşte bisturiul electric (dacă tumoarea este sub 4 cm).

În caz de invazie a tumorii în planşeul bucal sau în mandibulă se efectuează rezecţia segmentară a mandibulei (mandibulotomie).

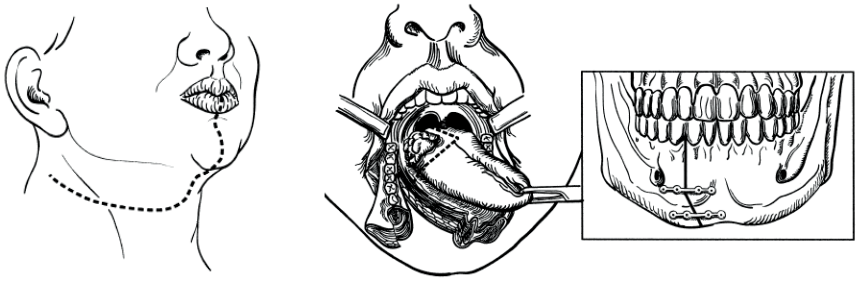


Fig. 8. *Linia inciziei pentru accesul la baza limbii prin mandibulotomie*

La răspândirea tumorii în baza limbii se recurge la glosectomie totală cu plastie al defectului prin lambouri pediculate pectorale, microchirurgicale (femural, fibular).

Defectele, formate în urma operaţiilor lărgite sunt recuperate prin operaţii reconstructive cu scopul ameliorării rezultatelor cosmetice şi funcţionale.

Având în vedere incidenţa înaltă a metastazării cancerului lingual deja la stadii incipiente, se cere o tactică activă în ceea ce priveşte zonele de metastazare. Se recomandă radioterapia acestor zone cu intervenţie chirurgicală după 2-3 săptămâni în scop profilactic, în caz dacă Mt nu se decelează.

În cazul depistării Mt. evidarea ganglionară se efectuează unimomentan cu operaţia înlăturarea focarului primar.

Pronosticul cancerului lingual depinde de gradul de avansare a tumorii la momentul punerii diagnosticului.

Recidivele loco-regionale ale cancerului lingual în 60-70% cazuri au un pronostic nefavorabil (deces). În metastaze hematogene mortalitatea atinge 10-15 %. Supravieţuirea la 5 ani la st. I-II constituie 50-70%, iar la st. III-IV – 15-30%.

Profilaxia cancerului lingual constă în:

1) abandonarea fumatului şi a consumului de alcool;
2) asanarea cavităţii bucale;
3) protezarea calitativă;
4) depistarea precoce şi tratamentul oportun al stărilor precanceroase.

2.3. CANCERUL MUCOASEI CAVITĂŢII BUCALE

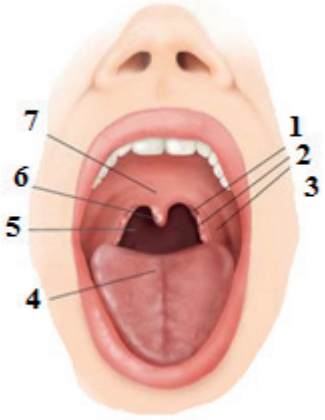
Andrei Țîbîrnă

Mucoasa cavităţii bucale şi ţesuturile adiacente au o structură anatomică complexă, fapt care influenţează specificul evoluţiei cancerelor acestei localizări şi al tratamentului lor.

Anatomie

Localizare primară/localizări primare

Cavitatea orală se extinde de la joncţiunea piele-vermilion a buzelor la joncţiunea palatului dur şi a celui moale (superior) până la linia papilelor circumvalate (inferior) şi la pilierii amigdalieni (lateral). In plus, este împărţită în mai multe localizări specifice, enumerate mai jos.



1. Plica palatofarinngiană
2. Tonzila palatină
3. Plica palatoglosală
4. Partea dorsală a limbii
5. Orofaringe
6. Uvula
7. Palatul moale

Fig. 9. *Cavitatea bucală*

Mucoasa buzei - Buza începe la joncţiunea dintre marginea vermilionului şi piele si include numai suprafaţa vermilionului sau acea porţiune a buzei care intră în contact cu buza opusă. Restul vermilionului este stadializat în capitolul referitor la piele (Capitolul 47). Acesta este subdivizat în buza superioară și în cea inferioară, îmbinate la comisurile gurii.

Mucoasa bucală - Mucoasa bucală include toată membrana mucoasei care tapetează suprafaţa interioară a obrajilor şi a buzelor, de la linia de contact a buzelor opuse până la linia de ataşare a mucoaselor crestei alveolare (superioară și inferioară) și a ligamentului pterigomandibular.

Creasta alveolară inferioară - Creasta alveolară inferioară se referă la mucoasa care acoperă procesul alveolar al mandibulei, ce se întinde de la linia de ataşare a mucoasei în şanţul gingivo-bucal inferior până la linia de ataşare a mucoasei libere din planşeul bucal. Posterior, se extinde până la ramul ascendent al mandibulei.

Creasta alveolară superioară - Creasta alveolară superioară se referă la mucoasa ce acoperă procesul alveolar al maxilarului, care se întinde de la linia de ataşare a mucoasei în şanţul gingivo-bucal superior până la joncţiunea palatului dur. Marginea sa posterioară reprezintă capătul superior al fosei pterigopalatine. Gingia retromolară (trigonul retromolar) Gingia retromolară, sau trigonul retromolar, reprezintă mucoasa ataşată care acoperă ramul ascendent al mandibulei, de la nivelul suprafeţei posterioare a ultimului molar inferior, până la apex, superior, adiacent de tuberozitatea maxilarului.

Planşeul bucal - Planşeul bucal este o suprafaţă în forma de semicerc, care acoperă muşchii milohioidian si hipoglos, ce se întinde de la suprafaţa interioară a crestei alveolare inferioare până la suprafaţa de dedesubt a limbii. Limita sa posterioară este baza pilierului anterior al amigdalei. Acesta este împărţit în două părţi de frenulum limbii si cuprinde ostia glandelor salivare submanidibulare si sublinguale.

Palatul dur - Palatul dur este zona semilunară dintre creasta alveolară superioară şi membrana mucoasă care tapetează procesul palatin al oaselor maxilare palatine. Se întinde de la suprafaţa interioară a crestei alveolare superioare până la marginea posterioară a osului palatin (considerată o categorie separată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS)).

Două treimi anterioare ale limbii (limba orală)

Cele două treimi anterioare ale limbii reprezintă porţiunea mobilă liberă a limbii, care se întinde anterior de la linia papilelor circumvalate până la suprafaţa de dedesubt a limbii, la joncţiunea cu planşeul bucal. Este compusă din patru zone: vârf, margini laterale, dorsum şi suprafaţa de dedesubt (suprafaţa ventrală non-viloa-să a limbii). Suprafaţa de dedesubt a limbii este considerată o categorie separată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS).

Ganglioni limfatici regionali

Riscul metastazelor regionale este de obicei legat de categoria T. În general, afectarea ganglionilor limfatici cervicali de la o localizare primară a cavităţii orale este previzibilă, răspândindu-se, prima dată la ganglionii limfatici cervicali superiori, apoi la cei mijlocii şi, ulterior, la cei inferiori. Orice tratament anterior al gâtului, intervenţie chirurgicală sau radioterapie, poate modifica tiparele normale de drenaj limfatic si poate duce la diseminarea neobişnuită a bolii la nivelul ganglionilor limfatici cervicali. Cancerul buzei, cu un risc metastatic scăzut, afectează iniţial ganglionii limfatici adiacenţi submentonieni şi submandibulari, apoi ganglionii jugulari. Cancerele palatului dur au, de asemenea, un potenţial metastatic scăzut si afectează ganglionii buccinatori, prevasculari faciali şi submandibulari, jugulari şi, ocazional, retrofaringieni. Alte cancere orale se răspândesc în principal la nivelul ganglionilor submandibulari si jugulari şi mai puţin frecvent la nivelul ganglionilor triunghiului posterior/ supraclaviculari. Cancerul limbii orale anterioare se poate răspândi, ocazional, direct în ganglionii jugulari inferiori. Cu cât este mai aproape localizarea primară de linia mediană, cu atât este mai mare tendinţa de răspândire la nivelul ganglionilor cervicali bilaterali.

Din tumorile benigne al planșeului bucal deosebim: procese *obligante* cu un potențial mare de malignizare – boala Bowen (discheratoză); *facultative* cu un potențial

mic de malignizare – leucoplachia verucoasă, papilomatoză, stomatită postactinică, lupus eritematos etc.

Tumorile maligne ale mucoasei cavităţii bucale în marea lor majoritate sunt cancere pavimentoase şi ocupă locul II în structura tumorilor maligne după cancerul de laringe. Sunt afectaţi preponderent bărbaţii la vârsta de 60-70 de ani. Conform datelor unor autori cancerul mucoasei cavităţii bucale se localizează în următoarele structuri anatomice:

- mucoase limbii – cca 50%:
- mucoasa planşeului bucal – cca 20%
- creasta alveolară a maxilei şi palatinului dur ≈ 9%
- mucoasa palatinului moale - ≈ 6,2
- creasta alveolară a mandibulei - ≈ 2%

Tumorile mucoasei cavităţii bucale au o geneză diversă, pot avea atât caracter benign, cât şi malign. Cele benigne sunt, de regulă, de origine epitelială (papiloame), cele de origine glandulară se dezvoltă din glandele salivare mici.

Tumorile maligne au în marea majoritate structură epitelială, mai rar de întâlnesc melanoame şi sarcoame.

Tumorile maligne de origine epitelială în 90-95 % cazuri au structură epitelială în 90-95% cazuri au structură epiteliului pavimentos keratinizat.

Conform Clasificării Histologice Internaţionale se deosebesc următoarele tumori maligne epiteliale ale mucoasei organelor cavităţii bucale:

1. Carcinom intraepitelial (*in situ*) – epiteliul are semne de malignizare, membrana bazală este intactă;
2. Cancer pavimentos – invadează ţesutul conjunctiv;
3. Variante ale cancerului pavimentos:
   - carcinom verucos
   - carcinom fuziform
   - limfoepiteliom.

Clasificarea tumorilor mucoasei cavităţii bucale după sistemul TNMp.

Tx – tumoarea primară nu poate fi depistată

T0 – tumoarea primară nu se depistează

Tis – carcinom *in situ*

T1 – tumoare sub 2 cm

T2 – tumoare până la 4 cm

T3 – tumoare mai mare de 4 cm

T4 – tumoarea invadează structurile anatomice învecinate – osul, muşchii profunzi ai limbii, sinusul maxilar, derma

N – noduli limfatici regionali

N/pNx – nu există date suficiente pentru a evalua ganglionii regionali;

N/pN0 – metastaze în ganglionii regionali nu se depistează

N/pN1 – metastază solitară sub 3 cm în diametru pe partea afectată

N/pN2 – a) Mt ganglionar până la 6 cm în diametru pe partea afectată;

b) Mt ganglionare multiple pe partea afectată, dintre care cel puţin unul are 6 cm în diametru;

c) Mt ganglionare bilaterale sau controlaterale până la 6 cm în diametru

N/pN3 – Mt ganglionar mai mare de 6 cm.

M – metastaze hematogene la distanţa Mx, M0, M1

Stadiul clinic 0 – Tis – N0 – M0

Stadiul clinic I – T1 – N0 – M0

Stadiul clinic II – T2 – N0 – M0

Stadiul clinic III – T3 – N0 – M0

Stadiul clinic III – T1-3 – N1 – M0

Stadiul clinic IV – T4 – N0, N1 – M0

– orice T – N2, N3 – M0

– orice T – orice N – M1

Clinica şi diagnosticul

În evoluţia clinică a cancerului mucoasei cavităţii bucale se deosebesc 3 perioade:

- perioada precoce – se caracterizează prin senzaţii neclare, în cavitatea bucală, pe mucoasă apare o induraţie, poate apărea o pată albicioasă sau excrescenţe papilomatoase, sau o ulceraţie; durerile sunt rare în această perioadă, dacă sunt prezente se leagă cu o angină sau odontalgie.
- Perioada de debut – se caracterizează cu o mulțimea de simptoame. Apar dureri de diferită intensitate (mutilante), cu caracter local sau iradiere în regiunea temporală, auriculară, sau la baza craniului. Apare hipersalivația în rezultatul descompunerii tumorale de suprainfecție (miros fetid).
- perioada avansată – tumoarea se răspândeşte în ţesuturile adiacente, cu afectarea tuturor organelor din apropiere, apar tulburări de deglutiţie (disfagie mecanică), fenomene hemoragice, tulburări de fonaţie.

Există 2 forme clinice ale cancerului mucoasei cavităţii bucale.

Exofite: papilară

ulceroasă

Endofite: - forma infiltrativ-ulceroasă (ulcer de dimensiuni mici, infiltraţia extinsă, limitele căreia sunt greu de stabilit;

- forma infiltrativă, infiltrat extins fără mannifestări ulceroase.

Pentru cancerul mucoasei cavităţii bucale este caracteristică răspândirea rapidă pe structurile anatomioce adiacente şi o metastazare relativ rapidă (40-76%) în funcţie de localizarea tumorii, forma clinică şi gradul de răspândire.

Cancerul mucoasei planşeului bucal

O incidenţă destul de înaltă în structura cancerelor cavităţii bucale prezintă cancerul mucoasei planşeului bucal (20% din toate localizările cavităţii bucale).

Se caracterizează prin răspândire rapidă a procesului tumoral în ţesuturile învecinate (limbă, procesul alveolar al mandibulei, pe partea controlaterală a planşeului, ceea ce agravează mult pronosticul. Tumoarea se răspândeşte în toate direcţiile, inclusiv şi inferior în osul hioid.

Adeseori cancerul planşeului bucal evoluează asimptomatic sub aspectul unei fisuri ulceroase de dimensiuni mici, dar cu infiltraţie dură pe o suprafaţă extinsă. Asocierea infecţiei banale provoacă proces inflamator, în rezultatul căruia apar dureri, hipersalivaţie şi deglutiţie dificilă.

Pentru această formă de cancer este caracteristică metastazare ganglionară, deseori ganglionul metastatic fiind primul semn clinic. Metastazele ganglionare oculte cresc odată cu avansarea cancerului. Astfel, la st. II ele se întâlnesc la cca 40% dintre pacienţi, iar la st. III – la 70%. Metastazele la distanţă apar la 10-15% dintre pacienţi.

Cancerul mucoasei obrajilor, gingiilor, crestelor alveolare în majoritatea cazurilor decurge asimptomatic la stadii incipiente. Se pot observa doar leucoplazii indolore, doar în localizări pe crestele alveolare apar dureri în regiunea dinţilor, ceea ce duce la erori diagnostice.

Sunt deosebit de agresive adenocarcinoamele palatinului dur, care sunt indolore şi în scurt timp invadează ţesutul osos, ulterior răspândindu-se în cavitatea nazală şi sinusurile paranazale.

Diagnosticul tumorilor mucoasei cavităţii bucale include: examenul vizual şi palpator, ortopantografia poate demonstra o îngroșare a țesutului osos însă nu relevă în stadii incipiente afectarea stratului cortical. fibroscopia oro- şi nazofaringelui, Roentgenografia şi tomografia computerizată a scheletului facial este cea mai optimală metodă de diagnostic ce arată răspândirea procesului în țesuturile moi, identificarea vaselor și a țesutului osos. RMN oferă o vizualizare mai bună pentru țesuturilor moi și a bazei craniului, totodată și vizualizarea SNC. Biopsie cu examenul citologic şi morfologic al materialului colectat din tumoarea primară şi din ganglionii regionali modificaţi.

Tratamentul cancerului mucoasei cavităţii bucale

La st. I-II (T1-2-N0-M0) se aplică:

- Telegamaterapie sau radioterapie asociată în focarul primar (60-70 Gy) şi zonele de metastazare. Tumorile restante sunt supuse tratamentului chirurgical.
- Înlăturarea chirurgicală o tumorii primare - evidare ganglionară fascicolo-fascială sau operația de tip Crile. În tumori infiltrative sau invazie neuro-

vasculară se recomandă radioterapie postoperaţională în loja tumorii înlăturate. Chimioterapia este aplicată doar în cazurile când metodele precedente nu au dat rezultate.

La st. III (T3- N0-M0) se aplică tratament combinat: înlăturarea chirurgicală a tumorii cu recuperare plastică, evidarea ganglionilor regionali uni- sau bilateral+radioterapie în loja tumorală (60-70 Gy).

La st. III-IV (T1-3N1-3M) se recurge la metoda chirurgicală în caz dacă tumora este operabilă+evidare ganglionară în volum adecvat. Chimioterapia se aplică în cazurile când celelalte metode au fost ineficiente.

Reabilitarea pacienţilor după intervenţiile lărgite include plastia defectelor ţesuturilor moi şi/sau obturarea defectelor osoase, endoprotezarea imediată sau după cicatrizarea plăgilor postoperatorii. De reabilitare protetică imediată au nevoie, în special, pacienţii cu defecte ale palatului dur, pentru a ameliora calitatea vieţii acestora (izolarea cavităţii bucale de cea nazală).

Profilaxia cancerului mucoasei cavităţii bucale constă în: depistarea precoce şi tratamentul oportun al stărilor precanceroase:

- asanarea cavităţii bucale;
- protezare calitativă;
- abandonarea fumatului şi a consumului abuziv de băuturi spirtoase tari;
- excluderea factorilor nocivi externi.

Bibliografie:

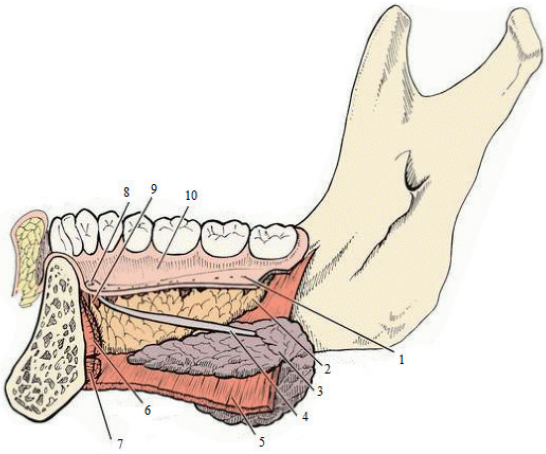
3. Лангле Р.П. Атлас заболеваний полости рта. М., ГЭОТАР-Медиа, 2008, с.132-137.
4. Neville B.W. Oral Cancer and Precancerous Lesions/ B. W. Neville, T. A. Day// A cancer journal for Clinicians – 2002 – N 52, p. 195-215
5. Squamos cell head and neck cancer: recent clinical progressand prospects for the future / edited by David J. Adelstein. – NJ: Humans Press Inc., Totowa. – p.1-4. 2007
6. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи / А.И. Пачес. – 4-е изд. – Москва, 2000. – 480 с.
7. Цыбырнэ Г.А., Годорожа Н.М. – Кишинев: Штиинца, 1978 г. – 188 с.
8. Bruch, J.M. Clinical Oral Medicine and Patology / J.M. Bruch, N.S. Treister. – Human Press, 2010. – p. 41-48.
9. Медицинская реабилитация онкологических больных с дефектами верхней челюсти / В.М. Чучков [и др.]// Стоматология – 2009. - №2 – с. 50-53.
10. Jatin P. Shah ”Atlas of Clinical Oncology” Hamilton London 2001, p. 114 – 128.
11. Gh. Ţîbîrnă ”Ghid clinic de oncologie” 2003 p.181

2.4. CANCERUL MANDIBULAR

Andrei Ţîbîrnă

Tumorile maligne ale osului mandibular se întâlnesc mai rar decât tumorile maxilarului superior. Afectează preponderent bărbaţii cu vârsta de 40-60 ani.

Dintre tumorile maligne ale mandibulei cele mai frecvent întâlnite sunt cancerul şi sarcomul.



1. ducturile rivinus
2. glanda sublingvală
3. glanda submandibulară
4. ductul submandibular
5. m. milohioid
6. m. genioglos
7. m. geniohioid
8. canalul sublingval
9. ductul Bartholini
10. gingia lingual

Fig. 10. *Mandibula, glanda submandibulară, sublingvală*

Cancerul mandibulei poate fi primar, când se dezvoltă din rămăşiţele ţesuturilor embrionare, şi secundare, care apar în rezultatul răspândirii cancerului mucoasei planşeului bucal sau al mucoasei crestei alveolare.

Sarcoamele mandibulei se pot dezvolta din periost, din stratul cortical, din ţesutul spongios al măduvei osoase sau din structuri odontogene.

Cancerul mandibulei metastazează rar şi, de regulă, pe cale limfatică în ganglionii submandibulari. În forme răspândite metastazează în ficat, coloana vertebrală şi alte organe. Sarcoamele metastazează rar în ganglioni şi practic nu metastazează pe cale sangvină.

Conform clasificării internaţionale histologice tumorile mandibulare se împart în:

I. Tumori odontogene

A. Benigne

1. Ameloblastom
2. Adenoameloblastom
3. Chist odontogenic
4. Mixoma
5. Fibroma
6. Cimentoma etc.

B. Maligne

1. Carcinoma odontogenică
2. Ameloblastoma malignă
3. Sarcoame odontogenice

II. Tumori din țesuturile osoase

A. Benigne

1. Osteoma
2. Osteoblastom

B. Maligne

1. Osteosarcom

III. Tumori ale măduvei osoase

1. Sarcomul Ewing
2. Limfosarcom
3. Mielom

IV. Tumori vasculare

A. Benigne

1. Hemangiom
2. Limfangiom

B. Maligne

1. Angiosarcom

Clinica cancerului mandibular

Un interes deosebit o are amieloblastomul ce apare în 70% cazuri în unghiul mandibular. Apare atât la femei cât și la bărbați la vârsta de 20 – 40 ani. Se întâlnește în formă polichistoasă ce se unesc formând o cavitate mare împlută cu lichid gălbui sau coloidal. Tumoare este de culoare surie moale la consistență, are tendință de recidivă chiar după tratament chirurgical. Clinic amieloblastoma se caracterizează prin îngroșarea osului mandibular și o asimetrie facială, care pe parcurs se mărește în dimensiuni. Apoi, apare reducerea mobilității în articulația mandibulei, dereglări la deglutiție, dureri. Tratamentul este chirurgical, volumul depinde de dimensiune și localizarea tumorii. Se aplică rezecții marginale, hemirezecție și chiar mandibulotomie cu exarticulație cu ostioplastie.

Tumorile maligne mandibulare de obicei sunt epiteliale și non epiteliale. La bărbați se întâlnește mai frecvent în decada a 4-a – 6-a. Unii autori consideră apariția cancerului mandibulei ca o tumoare primară sau secundară. Adică, în 50% din tumorile secundare, focarul primar se localizează în planșeul bucal, sau alte organe învecinate cu răspândirea procesului în mandibulă.

Cancerul localizat în segmentul central al mandibulei în fazele inițiale evoluează asimptomatic. În unele cazuri pot apărea dureri acute în proiecția nervului mandibular. Unicul simptom poate fi mobilitatea dinților incisivi inferiori. După extracția lor procesul tumoral se agravează. Avansarea procesului duce la fracturarea patologică a

mandibulei, la deformarea conturului feţei din cauza invaziei în regiunea submentoniană şi în planşeul bucal.

Dureri exagerate, trismul muşchilor maseter apar la asocierea infecţiei secundare. Frecvent ca prima acuză la pacienți este prezența unei ulcerații sau fisuri cauza dinți cariați,dacă după un tratament antiinflamator nu dispare trebuie să suspectăm un cancer.

La stadii avansate în proces sunt implicate mai întâi glanda salivară mandibulară, ulterior – glanda parotidă, amigdalele palatinale, palatinul moale şi peretele lateral al faringelui.

Din cauza dereglării actului de masticaţie şi deglutiţiei bolnavul nu se poate alimenta şi în scurt timp devine caşectic.

Sarcoamele, spre deosebire de cancerul mandibular, au o evoluţie mult mai rapidă. Se manifestă iniţial prin deformarea configuraţiei feţei şi deplasarea organelor cavităţii bucale. În scurt timp apar durerile exagerate, insuportabile. Primul semn este mobilitate dinţilor.

Mai rar sarcoamele pot evolua lent, timp de câţiva ani. În aceste cazuri creşte incidenţa metastazelor la distanţă.

Diagnosticul tumorilor maligne ale mandibulei

Diagnosticul clinic la stadii iniţiale este dificil din cauza simptomaticii nesemnificative. Cea mai informativă metodă diagnostică în stadii incipiente este metoda roentgenologică, care permite depistarea proceselor destructive din osul mandibular. Modificările se manifestă prin rarefierea structurii osoase, sectoarele rarefiate, având limite nedefinite.

Modificările patologice în sarcoame poartă un caracter osteolitic, osteoblastic sau mixt. În unele cazuri se pot observa modificări sub formă de „streaşină” sau „spiculă”. O informaţie veridică se poate obţine prin tomografie computerizată. Diagnosticul final cu un grad înalt de veridicitate se obţine prin examen histologic al biopunctatului, luând în consideraţie faptul că unul dintre primele simptoame ale cancerului sau sarcomului mandibulei este mobilitatea patologică a unui grup de dinţi.

Medicul stomatolog trebuie să dea dovadă de vigilenţă oncologică şi să efectueze investigaţii speciale (roentgenologie, tomografie computerizată etc.).

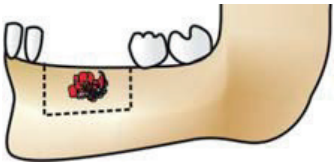


Fig. 11. *Biopsie excizională*

Fig. 12. *Biopsie incizională*

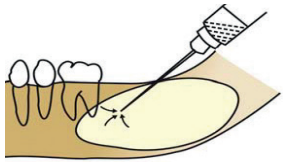


Fig. 13. *Biopsie aspirativă*

Clasificarea şi stadializarea tumorilor maligne ale mandibulei

Stadiul Ia	$G^{1,2}$	T1 N0M0
b	$G^{1,2}$	T2 N0M0

Stadiul IIa	$G^{3,4}$	T1 N0M0
b	$G^{3,4}$	T2 N0M0
Stadiul III	nu se decelează	
Stadiul IVa	orice G	orice T N1M0
IVb	orice G	orice T orice N M1,

unde Gx – gradul de diferenţiere nu poate fi stabilit
G1 – grad înalt de diferenţiere
G2 – grad mediu de diferenţiere
G3 – grad jos de diferenţiere
G4 – tumori nediferenţiate 0

Tratamentul tumorilor maligne ale osului mandibular

Tratamentul începe în mod obligatoriu cu asanarea cavităţii bucale. Este interzisă categoric extracţia dinţilor mobili în zona localizării tumorii pentru a evita diseminarea celulelor canceroase. Se recomandă înlăturarea protezelor dentare metalice. În tumorile nerăspândite, localizate în segmentul central al mandibulei se aplică tratament chirurgical – rezecţia segmentului mandibular cu plastie primară cu autotransplant osos. În caz dacă pacientul a fost supus unei cure de radioterapie preoperatorie, recuperarea defectului prin transplant osos se efectuează la 3 săptămâni după intervenţia chirurgicală.

Mai mulţi cercetători sunt de părerea că cea mai adecvată metodă este metoda combinată: radioterapie preoperatorie+operaţie radicală. Intervenţia chirurgicală trebuie efectuată la 3 săptămâni după iradiere, după ce se linişteşte reacţia postactinică a dermei.

Invazia ganglionară impune excizia într-un bloc cu tumoarea ţesutului celuloadipos cervical cu ganglionii regionali.

În metastaze solitare se efectuează operaţia „excizie în teacă fascială". Metastazele, localizate în zona bifurcaţiei arterei carotide comune se extirpează prin operaţia Cryle.

În sarcoame ale mandibulei se recomandă rezecţia lărgită a osului mandibular în bloc cu glanda salivară submandibulară. Ganglionii regionali nu sunt extirpaţi, pentru că sarcoamele nu metastazează timp îndelungat pe cale limfatică.

Osteoplastia primară imediată se efectuează doar în cazuri, când ţesuturile moi din zonă sunt intacte.

În tumori avansate plastia defectelor se poate efectua după 2 ani de la intervenţia în focar.

În rezultatul tratamentului chirurgical sau combinat supravieţuirea la 5 ani a constituit 20-30%, aceste date sunt de ordin general, dar pronosticul veridic poate fi stabilit doar individual de la caz la caz.

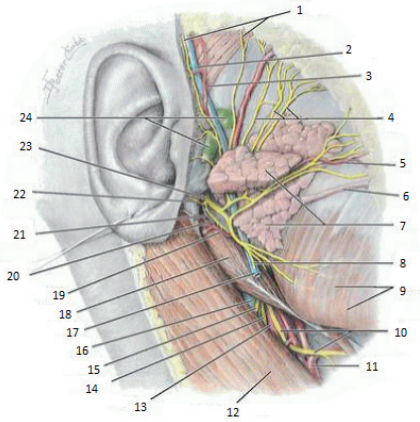
Tumorile maligne ale mandibulei adeseori recidivează după intervenţii chirurgicale sau tratament combinat. În privinţa acestor recidive trebuie aplicată o tactică individuală. Unii cercetători apreciază recidivele ca inoperabile şi pledează pentru tratament simptomatic, paliativ. Alţii susţin că recidivele pot fi supuşi unui tratament special, inclusiv şi chirurgical. Problema necesită cercetări în continuare.

2.5. TUMORILE GLANDELOR SALIVARE

Andrei Țîbîrnă

Anatomie

Glanda salivară este un organ exocrin și-i responsabil de producerea salivei. Se determină trei perechi de glande salivare mari (glanda parotidă, submandibulară, sublingvală și glandele salivare mici – ce secretă mucus). Regiunea capului și gâtului conțin de la 400 – 750 de glande salivare minore. Ele pe larg sunt distribuite în cavitatea bucală, orofaringe, căile respiratorii superioare, sinusurile paranazale etc. Doar 7% din tumori epiteliale maligne al regiunii capului și gâtului sunt responsabile pentru maladia dată.



1. n. auriculotemporal
2. v. temporală
3. a. temporală
4. ram. temporală n. facial
5. a. facial transversă
6. ductul parotid
7. glanda parotid
8. ram. cervicală n. facial
9. maseter
10. n. hipoglos (CN XII)
11. a. carotidă externă
12. sternocleidomastoid
13. a. carotidă internă
14. n. vag (CN X)
15. n. accessor (CN XI)
16. v. jugulară internă
17. v. retromandibulară
18. digastric porțiunea posterior
19. a. auriculară
20. n. posterior ram. digastrică
21. a. auriculară posterior
22. n. auricular posterior
23. n. facial (VII)
24. ggl preauriculari

Fig. 14. *Anatomia glandei parotide*

Glanda parotidă își ea originea de la unghiul mandibulei fiind în apropierea cartilajului canalului auditiv posterior, superior osul zigomatic, inferior mușchiul sternomastoid și porțiunea posterioară a m. digastric. Nervul facial iese din foramenul stilomastoideus și perforează glanda parotidă în 5 ramuri principale (temporal, zigomatic, bucal, marginal mandibular, cervical).

Cauzele declanșării cancerului glandei parotide este încă necunoscută pe deplin. Unii cercetători consideră că o iradiere în regiunea capului și gâtului ar putea declanșa apariția tumorii. Alții asociază cauza radiațiilor ultraviolete, imunosupresia, și virusul Epstein – Barr. Lucrătorii în industria cauciucului, frizerii. Dieta bogată în fructe și legume, vitamina C, evitarea consumului de colesterol poate preveni cancerul glandelor salivare.

Tumorile glandelor salivare, în marea majoritate, sunt benigne, dar există şi forme mixte, 80-90% dintre care se întâlnesc în glanda parotidă.

Tumorile glandelor salivare nu au preferinţă de vârstă, deşi după 70 de ani se întâlnesc foarte rar. Indicii morbidităţii la bărbaţi şi femei sunt aproape identici, cu excepţia unor cazuri, când o oarecare preferinţă de sex o manifestă unele forme histologice.

De regulă, tumorile glandelor parotide şi submandibulare se dezvoltă unilateral, atât pe dreapta, cât şi pe stânga. Localizarea bilaterală se întâlneşte rar şi se referă doar la adenolimfoame şi tumori mixte.

Neoformaţiunile glandelor salivare mari se pot localiza atât superficial, cât şi în profunzime. Pentru glanda parotidă este caracteristică localizarea superficială, de regulă, fără implicarea nervului facial.

Gradul de agresivitate şi evoluţia clinică a tumorilor canceroase ale glandelor salivare variază şi depind, în mare măsură, de structura histologică. Tumorile pot invada nervul facial, provocând pareza şi paralizia musculaturii mimice, mandibula, procesul mastoidian al osului temporal, răspândindu-se la baza craniului şi în cavitatea bucală. Metastazează pe cale limfatică şi hematogenă diferit în funcţie de tipul tumorii. Tumorile mucoepidermoide ale glandei parotide, de regulă, metastazează în ganglionii regionali. Cilindroamele metastazează mai mult pe cale hematogenă, de regulă, în plămâni. Adenocarcinoamele metastazează pe ambele căi. Cancerele glandelor salivare submandibulare metastazează mai frecvent decât ale celei parotide. Tumorile mixte ale glandei parotide practic nu metastazează.

Tumorile glandelor salivare metastazează în ganglionii cervicali profunzi.

Clasificarea tumorilor glandelor salivare

Definirea tumorii primare (T)

Categorie T	**Criterii T**
TX	Tumora primară nu poate fi evaluată
TO	Nu există dovezi ale tumorii primare
Tis	Carcinom *in situ*
TI	Tumoră ≤2 cm în dimensiunea maximă, fără extensie extraparenchimatoasă
T2	Tumoră >2 cm, dar≤4 cm în dimensiunea maximă, fără extensie extraparenchimatoasă
T3	Tumoră >4 cm şi/sau tumoră cu extensie extraparenchimatoasă*
T4	Boală moderat avansată sau foarte avansată
T4a	Boală moderat avansată Tumora invadează pielea, mandibula, canalul auricular, si/sau nervul facial
T4b	Boală foarte avansată Tumora invadează baza craniului şi/sau plăcile pterigoidiene si/sau invadează circumferenţial artera carotidă

N clinică (cN)

CategorieN	Criterii N
NX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluaţi
N0	Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
N1	Metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilateral ≤3 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-)
N2	Metastază într-un singur ganglion ipsilateral >3 cm, dar ≤6 cm în dimensiunea maximă si ENE(-) *sau* metastaze în multipli ganglioni limfatici ipsilaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă si ENE(-) *sau* metastaze în ganglioni limfatici bilaterali sau controlaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă, ENE(-)
N2a	Metastază într-un singur ganglion ipsilateral >3 cm, dar ≤6 cm în dimensiunea maximă si ENE(-)
N2b	Metastaze în multipli ganglioni ipsilaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-)
N2c	Metastaze în ganglionii limfatici bilaterali sau controlaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă si ENE(-)
N3	Metastază într-un ganglion limfatic >6 cm în dimensiunea maximă si ENE(-) *sau* metastaze în oricare ganglion(i), cu ENE(+) evidentă clinic
N3a	Metastază într-un ganglion limfatic >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-)
N3b	Metastaze în oricare ganglion(i), cu ENE(+) evidentă clinic

Definirea metastazelor la distanţă (M)

Categorie M	Criterii M
M0	Nu există metastaze la distanţă
M1	Metastaze la distanţă

GRUPURI AJCC DE STADIU PROGNOSTIC

Categorie N	Şi N este…	Şi M este…	Atunci stadiul este...
Tis	N0	M0	0
TI	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III

T0,T1,T2,T3	NI	M0	III
T4a	N0, NI	M0	IVA
TO,T1,T2,T3,	N2	MO	IVA
T4a			
Oricare T	N3	MO	IVB
T4b	Oricare N	MO	IVB
Oricare T	Oricare N	Ml	IVC

Tabloul clinic al tumorilor glandei parotide

Evoluţia clinică a tumorilor glandei parotide depinde de tipul histologic al tumorii, de localizare şi de gradul de răspândire al acesteia.

1. Din grupul de tumori benigne ale glandei parotide mai frecvent se întâlnesc adenoamele poliforme, cunoscute sub denumirea de tumori mixte. Aceste tumori sunt mobile, uneori parţial fixate, au suprafaţă netedă, uneori tuberoasă, pielea nemodificată, au consistenţă densă sau puţin elastică. Sunt indolore, nu afectează nervul facial, au o evoluţie lentă, timp de mai mulţi ani, diagnosticul fiind, de cele mai multe ori, tardiv. Pacienţii se adresează după consult doar dacă tumoarea începe să-şi accelereze creşterea.
2. Carcinomul acinozocelular este o tumoare mai rar întâlnită, afectează exclusiv femeile, se localizează în glanda parotidă. este unica tumoare de tip benign, cu proprietăţi local-destructive. Nu poate fi clasificată în grupul de tumori potenţial maligne, pentru că nu metastazează.
3. Tumorile maligne ale glandelor salivare în cca 10-11% cazuri sunt reprezentate prin tumori mucoepidermale. Afectează preponderent femeile cu vârsta de 40-60 ani (raportul bărbaţi/femei este de 1:3). Se localizează de 6 ori mai frecvent în glanda parotidă decât în glandele salivare din cavitatea bucală. Durata evoluţiei preclinice pentru tumorile mucoepidermale este de 3 ani, iar pentru glandele salivare orale – de numai 8 ½ luni.

Evoluţia clinică a acestor tumori cu localizare în glanda parotidă diferă puţin de evoluţia clinică a tumorilor mixte, mai ales în fazele iniţiale. Sunt suspecte doar câteva simptome clinice, cum ar fi: edem nesemnificativ, fixarea dermei în regiunea tumorii, lipsa unor limite clare.

În fazele mai avansate ale tumorilor mucoepidermale apar dureri accentuate, tumorile devin fixate, derma este infiltrată. În unele cazuri se deschid fistule, prin care se elimină un conţinut dens pseudopurulent, ceea ce este un semn de invazie în osul mandibular.

În cca 1/3 de cazuri tumorile mucoepidermale au o evoluţie malignă agresivă (cu celule tumorale slab diferenţiate), au potenţial de metastazare de 25%, adeseori duc la sfârşit letal.

4. Carcinoamele adenochistoase ale glandelor salivare (cilindroame) afectează aproape în mod egal bărbaţii şi femeile. Tabloul clinic al cilindroamelor diferă

de la caz la caz şi pot evolua sub diferite aspecte poate avea semne clinice atât ale tumorilor mixte, cât şi ale tumorilor mucoepidermale.

Cilindroamele au capsulă densă, sunt parţial fixate. În 8-9% cazuri metastazează în ganglionii limfatici regionali, iar în 40-45% cazuri – pe cale hematogenă, în special, în plămâni şi oase.

Durerile accentuate şi pareza sau paralizia musculaturii mimice trismus apariția ulcerațiilor sunt semne indiscutabile ale tumorilor maligne, ele se pot dezvolta lent sau pot apărea brusc, fiind primele semne clinice.

Diagnosticul

În diagnosticul tumorilor glandelor salivare este foarte important să se stabilească caracterul tumorii (benign sau malign) înainte de a începe tratamentul. Cea mai informativă metodă diagnostică este examenul histologic, dar el poate fi efectuat doar după operaţie sau extemporanee.

În perioada preoperatorie diagnosticul se bazează mai mult pe semnele clinice, anamneză şi istoricul maladiei.

Examenul vizual şi palpator dă informaţie despre consistenţa tumorii, mobilitatea tumorii asimetria feței şi fixarea dermei din zona tumorii, relieful dermei, limitele formaţiunii tumorale, existenţa edemului sau infiltraţiei, starea ganglionilor regionali. Palpator se poate stabili localizarea tumorii superficial sau în profunzime, vizual se apreciază starea musculaturii mimice, existenţa trismului.

Diagnosticul în baza examenului clinic este insuficient, având în vedere faptul că mai multe tipuri de tumori ale glandelor salivare au o evoluţie clinică asemănătoare, mai ales la stadiile incipiente. Acest fapt impune necesitatea aplicării unor metode speciale. Una dintre aceste metode suplimentare este citodiagnosticul punctatului tumorilor (puncția aspirativă) sub ghidajul USG. Puncţia tumorilor este o procedură inofensivă, indoloră, rapidă, dar depinde de profesionalismul specialistului în citologie. În cca 80% cazuri această metodă permite determinarea caracterului procesului tumoral (benign, malign), tipului histologic al tumorii.

Pentru a determina gradul de răspândire al tumorii şi a elabora tactica tratamentului se efectuează examen roentgenologic şi sialografie cu contrast, tomografie computerizată, RMN.

Tratamentul tumorilor glandelor salivare

Tumorile benigne ale glandelor salivare (cu excepţia tumorilor „mixte” ale glandei parotide necesită o tehnică chirurgicală similară – enucleareа tumorii împreună cu capsula.

Volumul operaţiei în tumorile mixte ale glandei parotide va depinde de dimensiunile tumorii şi de localizarea ei în glandă:

- în tumori superficiale se va recurge la rezecţie parţială sau subtotală a glandei parotide în proiecţia nervului facial;
- în tumori profunde – se va efectua parotidectomie cu păstrarea nervului facial.

Operaţiile pentru tumorile mixte ale parotidei, de regulă, decurg fără complicaţii serioase. În perioada postoperatorie imediată sau tardivă se pot dezvolta următoarele complicaţii:

- pareză temporară a musculaturii mimice din cauza ischemiei nervului facial. Pareza dispare în cca 2 luni, dar în unele cazuri poate dura până la 6 luni. Pentru tratament se recomandă vitaminele grupului „B", gimnastică curativă, acupunctură;
- formarea fistulei salivare, care dispare după aplicarea unui bandaj strâns;
- la 3-4 săptămâni după parotidectomie la unii pacienţi (≈ 2%) se dezvoltă un sindrom denumit „sindromul nervului auricolo-temporal" sau „hiperhidroză paratemporală", care se manifestă prin hiperemie şi asudarea pielii în regiunea parotidei în timpul alimentaţiei.

Pentru tratamentul cancerului acinozocelular cu caracter local-distructiv şi evoluţie preclinică îndelungată, se aplică tratament chirurgical. Este indicată parotidectomie cu păstrarea nervului facial. Tumorile de dimensiuni mici sunt supuse rezecţiei subtotale în proiecţia ramurilor nervului facial.

Tumorile mucoepidermale (slab diferenţiate) şi carcinoamele sunt supuse tratamentului combinat, care include telegamaterapia preoperatorie DST 60 Gy. Dacă evoluţia procesului tumoral este mai benignă, mai puţin agresivă, se efetuează în a doua etapă parotidectomia cu păstrarea nervului facial. Tumorile cu grad înalt de malignitate sunt supuse operaţiei radicale – înlăturarea glandei parotide în bloc cu nervul facial şi ganglionii limfatici regionali.

Tumorile mixte ale glandei salivare submandibulare sunt supuse tratamentului chirurgical. Operaţiile în acest caz nu prezintă dificultăţi, glandele fiind extirpate împreună cu capsula.

Perioada postoperatorie după intervenţiile chirurgicale pentru tumori maligne ale glandelor salivare, de regulă, decurg fără complicaţii, cu excepţia cazurilor când în timpul operaţiei a fost traumatizat nervul vag sau a fost rezectată vena jugulară internă. În stadii avansate poate fi aplicată radioterapia în scop paliativ, după care în unele cazuri tumorile devin operabile.

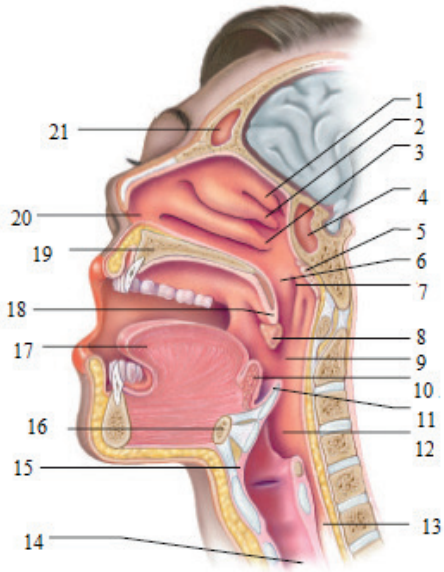
Pronosticul în tumorile benigne sunt favorabile, majoritatea pacienţilor revin la viaţă normală. Recidivele se pot dezvolta rar (≈ 3%), dar pot ajunge şi la (≈ 25%) dacă operaţia nu a fost radicală.

Pronosticul în tratamentul tumorilor maligne, în linii generale, este nefavorabil şi depinde de varianta histologică a tumorilor. Cel mai nefavorabil pronostic (Mt la distanţă – în 100% cazuri, letalitate – 90%) o au cilindroamele solide.

2.6. TUMORILE MALIGNE ALE NAZOFARINGELUI

Andrei Ţîbîrnă

Anatomie



1. coanha superior
2. coanha medie
3. coanha inferior
4. sinus svenoidal
5. tonzila faringiană
6. nazofaringe
7. orificiul tubului auditiv
8. tonzila palatina
9. orofaringe
10. tonzila lingvală
11. epiglota
12. laringofaringe
13. esofagul
14. trahea
15. laringe
16. osul hioid
17. limba
18. uvula
19. palatul dur
20. orificiu nazal
21. sinusul frontal

Fig. 15. *Anatomia regiunii capului secţiune transversală*

Faringele este divizat în trei regiuni: nazofaringe, orofaringe şi hipofaringe (*Figura 15*). Localizarea anatomică specifică a nazofaringelui şi drenajul limfatic sunt descrise în această secţiune.

Nazofaringele este delimitat anterior de choanhele posterioare si se extinde de-a lungul căii respiratorii până la nivelul marginii libere a palatului moale. Acesta este alcătuit din perete superior, perete posterior şi pereţi laterali, care includ foseta Rosenmiiller si mucoasa ce tapetează proeminenţa cartilajului tubei *(torus tubaris),* formând astfel orificiul trompei lui Eustachio. Marginea anatomică inferioară este reprezentată de suprafaţa superioară a palatului moale. Marginile posterioare ale orificiilor choanelor si ale septului nazal sunt incluse în fosa nazală. Carcinomul nazofaringian prezintă adesea diseminare limfatică precoce. Ganglionii retrofaringieni şi cervicali (atât lanţurile jugulare, cât şi cele spinale accesorii) sunt afectaţi de multe ori bilateral. Diseminarea limfatică în nazofaringe urmează un tipar ordonat şi previzibil, dinspre regiunea cervicală superioară spre cea inferioară.

Tumorile de nazofaringe care se extind spre cavitatea nazală sau orofaringe, în absenţa afectării spaţiului parafaringi-an, nu au un rezultat *(putcome)* semnificativ mai nefavorabil în comparaţie cu tumorile limitate la nazofaringe. Afectarea spaţiului parafaringian este definită ca invazie tumorală posterolaterală din nazofaringe, cu depăşirea fasciei buco-faringiene şi implicarea spaţiului triunghiular, lateral de faringe.

Tumorile nazofaringelui sunt foarte variate, se împart în 2 grupuri mari: tumori benigne şi tumori maligne.

I. Tumori epiteliale

A. Benigne

1. Papiloma pavimentoasă
2. Oncocitoma
3. Adenom polimorf

B. Maligne

1. Carcinom pavimentos cu cheratinizare
2. Carcinom pavimentos fără cheratinizare
3. Carcinom nediferențiat
4. Adenocarcinom

II. Tumorile țesuturilor moi

1. Angiofibrom
2. Neurofibrom
3. Șvanom
4. Hemodectom
5. Fibrosarcom
6. Rabdomiosarcom

III. Tumorile cartilajelor și osoase

IV. Tumorile hematogene

1. Limfosarcom
2. Reticulosarcom
3. Plazmocitom
4. Boala Hodjkin

V. Tumori mixte

1. Teratom
2. Adenom hipofizar
3. Meningiom
4. Melanom malign

Există un grup separat de tumori pseudotumorale, cel mai frecvent întâlnit fiind **angiofibromul juvenil.**

Angiofibromul juvenil se dezvoltă preponderent la băieţi (14:1) în perioada pubertară (14-16 ani). Spre sfârşitul perioadei pubertare tumoarea se micşorează sau dispare, ceea ce confirmă etiologia hormonală a acestei pseudotumori. Tumoarea provine din fascia faringiană a fornixului nazofaringian. Creşte în direcţia cavităţii nazale, orbitei, mai rar spre baza craniului.

Primele simptome: respiraţie dificilă, rinofonie. Ulterior, pe măsura creşterii apar hemoragii nazale şi senzaţie de uscăciune în gură. Dintre simptomele generale

menţionăm: scăderea memoriei, tulburări ale somnului, slăbiciune şi capacitate de muncă scăzută.

Vizual – tumaorea are formă sferică, este fixată, cu suprafaţa netedă, lucioasă, de culoare roşietică, cu nuanţă cianotică, la palpare este de consistenţă dură, cartilaginoasă.

Tratamentul de elecţie îl constituie metoda chirurgicală. Accesul la tumoare depinde de direcţia de răspândire a tumorii (peroral sau extraoral).

Pronosticul este favorabil în cazuri neavansate.

Tumorile maligne ale nazofaringelui, în marea majoritate a cazurilor (cca 70%) au structură de cancer pavimentos şi împreună cu limfoepitelioamele (una dintre variantele cancerului pavimentos) constituie 70% din toate formele de cancere nazofaringiene. Cancerul nediferenţiat cu localizare în nazofaringe se întâlneşte în 30% de cazuri, conform unor autori.

După tipul de creştere tumorile maligne nazofaringiene se împart în 3 grupuri:

- forme exofite;
- forme endofit-ulceroase;
- lobulare.

Caracterul tumorii poate fi apreciat în timpul primului consult după forma tumorii respective.

a) Forma exofită: tumoarea are formă rotundă, contururi clare, mucoasa de pe suprafaţa tumorii este nemodificată;
   - se localizează, de regulă, pe fornixul nazofaringean;
   - are o evoluţie rapidă cu răspândire în cavitatea nazală şi în orbită;
   - simptom precoce – respiraţie dificilă, ulterior apar eliminări sangvinolente;

b) Forma endofit-ulceroasă:
   - se localizează frecvent pe peretele posterior al nazofaringelui şi în foseta Rosenmuller;
   - formaţiunea tumorală are suprafaţă tuberoasă, cu limite nedefinite, în scurt timp apar eroziuni şi zone de necrotizare;
   - această formă are evoluţie lentă;
   - din simptome menţionăm scăderea auzului pe partea afectată, mai târziu apar eliminări de consistenţă densă din cavitatea nazală;

c) Forma lobulară – se localizează preponderent în zona orificiului tubului auditiv.

Totuși clinica tumorilor maligne ale nazofaringelui se manifestă prin mai multe simptoame ce invadează regiunile anatomice învecinate, care pot fi grupate:

Prima grupă – simptoame ce se caracterizează prin prezența tumorii în nazofaringe.

A doua grupă – simptoamele ce apar în rezultatul infiltrării de către tumoare în țesuturile adiacente și organele vecine ca exemplu infiltrarea tumorii a nervului

trigemen provoacă micșorarea sensibilității a pielii frunții, sprâncene algie hemifacealã și periodic apar dureri nevralgice al maxilarului cu cefalee. Infiltrarea de către tumoare a nervului accesoriu, vag, lingval duce la parestezie palatului moale, faringelui, laringelui și glotei. În rezultat apar dificultăți la deglutiție, disfonie și tuse. La infiltrarea tumorii a nervilor ocolomotori, trohlear, și abducens apare strabismul, diplopie, dilatarea pupilelor. La extensia fosei pterigomaxilare este responsabilă de trismus. În cazurile netratate boala va evalua până la stenoză completă, cu afagie, reflux laringian, bronhopneumonie și cașexie de inaniție.

A treia grupă – de simptoame este legată de răspândirea ganglionară regională și metastazele la distanță

Clinic se manifestă prin:

- evoluţie lentă;
- scăderea auzului pe partea afectată;
- respiraţie dificilă.

Cancerul nazofaringelui metastazează în ganglionii regionali devreme şi are o incidenţă destul de înaltă (50-85%). Metastazele pot fi uni- sau multilaterale, solitare sau multiple, pot avea diferite dimensiuni. În majoritatea cazurilor cancerul nazofaringian metastazează în ganglionii limfatici jugulari profunzi superiori. Aceste metastaze pot atinge dimensiuni considerabile, formează conglomerate fixate, care provoacă dureri accentuate, uneori poate fi observat sindromul Horner.

Metastazele regionale adeseori sunt unicul semn clinic al cancerului nazofaringian, tumoarea având o evoluţie clinică latentă.

Metastaze hematogene la distanţă se dezvoltă mai frecvent în cancere slab diferenţiate sau nediferenţiate cu localizare în plămâni, ficat, rinichi, stomac, coloana vertebrală ş.a.

Comorbidităţile

Comorbidităţile pot fi clasificate prin evaluări specifice ale afecţiunilor medicale suplimentare. Raportarea exactă a tuturor bolilor în dosarul medical al pacientului este esenţială pentru evaluarea acestor parametri. Măsurătorile generale de performanţă sunt utile în estimarea supravieţuirii. AJCC recomandă cu tărie ca medicii să raporteze statusul de performanţă utilizând măsurătorile Grupului Estic de Cooperare Oncologică *(Eastern Coperative Oncology Group* - ECOG), Zubrod sau Karnofsky, împreună cu informaţii privind Stadializarea standard.

Status de performanţă Zubrod/ECOG	
0	Complet activ, capabil să desfăşoare toate activităţile de dinaintea bolii, fără restricţii (Karnofsky 90-100)
1	Uşoare restricţii în îndeplinirea activităţilor fizice solicitante, dar ambulator si capabil să desfăşoare o activitate de natură uşoară sau sedentară (de ex., muncă de birou, treburi casnice uşoare) (Karnofsky 70-80)

2	Ambulator si capabil să se îngrijească singur, dar incapabil si desfăşoare orice activitate de muncă; activ mai mult de 50% din timpul zilei (Karnofsky 50-60)
3	Parţial capabil să se îngrijească singur; imobilizat în scaun sau la pat peste 50% din timpul zilei (Karnofsky 30^40)
4	Complet inactiv; nu se poate îngriji singur; imobilizat complet la pat (Karnofsky 10-20)
5	Deces (Karnofsky 0)

Clasificările cancerului nazofaringian definiri ale TNM - AJCC

Categorie T	**Criterii T**
TX	Tumora primară nu poate fi evaluată
TO	Nu se identifică o tumoră primară, dar se identifică ganglioni cervicali EBV-pozitivi
Tis	Carcinom în situ
TI	Tumora este limitată la nivelul nazofaringelui sau se extinde la nivelul orofaringelui şi/sau al cavităţii nazale, fără afectare parafaringiană
T2	Tumoră cu extensie la nivelul spaţiului parafaringian si/sau afectare a ţesuturilor moi adiacente (muşchii pterigoidian medial, pterigoidian lateral, pre vertebrali)
T3	Tumora invadează structuri osoase la nivelul bazei craniului, vertebrele cervicale, structurile pterigoidiene, si/sau sinusurile paranazale
T4	Tumora se extinde intracranian, afectează nervii cranieni, hipofaringele, orbita, glanda parotidă si/ sau prezintă extensie în ţesuturile moi, depăşind suprafaţa laterală a muşchiului pterigoidian lateral
Categorie N	**Criterii N**
NX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluaţi
NO	Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
NI	Metastază(e) unilaterală(e) în ganglionul/ ganglionii limfatic(i) cervical(i) si/sau metastază(e) unilaterală(e) sau bilaterală(e) în ganglionul/ganglionii limfatic(i) retrofaringien(i) <6 cm în dimensiunea maximă, deasupra limitei caudale a cartilajului cricoid

N2	Metastază(e) bilaterală(e) în ganglionul/ ganglionii limfatic(i) cervical(i) <6 cm în dimensiunea maximă, deasupra limitei caudale a cartilajului cricoid
N3	Metastază(e) unilaterală(e) sau bilaterală(e) în ganglionul/ganglionii limfatic(i) cervical(i) >6 cm în dimensiunea maximă şi/sau extensie sub limita caudală a cartilajului cricoid

Definirea metastazelor la distanţă (M)

Categorie M	**Criterii M**
MO	Nu există metastaze la distanţă
Ml	Metastaze la distanţă

Grupuri AJCC de stadiu prognostic

Când Teste...	**Si N este...**	**Si M este...**	**Atunci stadiul este...**
Tis	NO	MO	Stadiul 0
TI	NO	MO	Stadiul I
T1,TO	NI	MO	Stadiul II
T2	NO	MO	Stadiul II
T2	NI	MO	Stadiul II
T1,TO	N2	MO	Stadiul III
T2	N2	MO	Stadiul III
T3	NO	MO	Stadiul III
T3	NI	MO	Stadiul III
T3	N2	MO	Stadiul III
T4	NO	MO	Stadiul IVA
T4	NI	MO	Stadiul IVA
T4	N2	MO	Stadiul IVA
Oricare T	N3	MO	Stadiul IVA
Oricare T	Oricare N	Ml	Stadiul IVB

Diagnosticul cancerului nazofaringian

Diagnosticul cancerului nazofaringian este complex şi include mai multe metode de investigaţie.

Diagnostic clinic:

1. anamneza minuţioasă este o sursă de informaţie importantă pentru a stabili cu aproximaţie debutul maladiei şi gradul de răspândire a procesului tumoral;
2. investigaţiile instrumentale – fibroendoscopia directă sau indirectă este foarte importantă în stabilirea diagnosticului de cancer nazofaringian cu prelevarea bioptatului, în special, având în vedere şi particularităţile structurii anatomice a nazofaringelui, care fac dificil diagnosticul preoperator. O alternativă la biopsie într-un timp mai scurt este și examenul citologic veridicitatea fiind de 90 – 95%, unde se prelevează materialul tumorii cu ajutorul unui tampon. La fiecare pacient este necesar de a efectua în regim obligatoriu: radiografia cutiei toracice, scintigrafia osoasă, ecografia hepatică, pentru a detecta o eventuală metastazare viscerală. De asemenea, se colectează: analiza generală a sângelui, analiza urinei, formula desfășurată biochimică (ficatul, funcția renală, IgA serică), aprecierea titrului antigenului viral EBV, acesta din urmă nu corelează strâns cu extensia bolii, dar reprezintă un element în prevenția ei.

Dintre metodele speciale de investigaţii fac parte: roentgenografia în două proiecții lateral și axial, tomografia computerizată (CT), rezonanța magnetică RMN, (*positron emission tomography*) PET CT poate fi folositor în unele situații clinice pentru determinarea extensiei tumorale la baza craniului.

Biopsia nu întotdeauna poate fi folosită pentru diagnostic în formele infiltrative ale cancerului nazofaringian. Uneori este necesar să se efectueze biopsii repetate.

Până în prezent diagnosticul cancerului nazofaringian rămâne a fi o problemă serioasă în oncologie şi cca 90% dintre pacienţi se adresează la medic în faze avansate cu metastaze. Un diagnostic veridic se stabileşte în medie în 8-10 luni de la debutul bolii. Acest fapt impune o vigilenţă oncologică sporită atât din partea medicilor specialişti ORL, cât şi din partea pacienţilor, care nu trebuie să neglijeze primele simptome.

Diagnosticul diferențiat – se va face cu adenoizi la tineri, mai rar cu fibromul nazofaringian, hiperplazia limfatică a amigdalelor faringiene, tuberculoză rinofaringiană, limfoame maligne care ușor se diferențiază prin bioptat.

Tratamentul cancerului nazofaringian

Metoda chirurgicală în tratamentul cancerului nazofaringian nu poate fi aplicată din cauza specificului topografico-anatomic al acestei zone şi necesită cercetări în continuare. Ca excepție poate fi aplicată pentru excizia adenopatiilor reziduale după radioterapie.

Ca metodă de elecţie rămâne a fi radioterapia, tumorile nazofaringelui având o radiosensibilitate înaltă indiferent de structura histologică a tumorilor. Un efect pozitiv şi stabil se obţine prin iradiere cu doze maxime.

Rezultate favorabile de durată se obţin la aplicarea radioterapiei asociate, care include iradiere externă:

- la st. I-II se aplică telegamaterapie+brahiterapie (doza zilnică – 2 Gy; doza sumară – 60 Gy);

- la st. III-IV se aplică iradiere în focarul primar în doză sumară de 75Gy şi în zonele de metastazare – 45 Gy, dacă nu sunt depistaţi ganglioni modificaţi şi 65-70 Gy în caz de ganglioni metastatici pozitivi. De asemenea, RT se aplică și în procesele avansate, simptomatice în (T3-T4), unde rezultatele sunt bune ceea ce ține de ameliorarea simptoamelor locale, și durata remisiei.

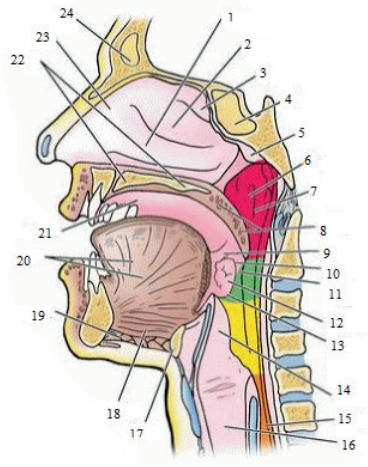
Metoda prin radioterapie asociată permite obţinerea supravieţuirii la 5 ani în 50% de cazuri, în timp ce doar prin iradiere exterioară supravieţuirea este de 11,7%. În prezent, cercetările în domeniul tratamentului radioterapeutic al cancerelor maligne nazofaringiene continuă. Tratamentul chimioterapic în cancerele nazofaringelui sunt chimiosensibile. Citostaticele cele mai eficace sunt: Doxorubicina, Ciclofosfamida, Bleomicina, Cisplatina. Asociația Cisplatină (100mg/m^{2}zi și 5FU 1000mg/m^2 în asociere cu radioterapie pare a fi cea mai bună alternativă în ameliorarea supraviețuirii.

2.7. TUMORILE MALIGNE ALE OROFARINGELUI

Andrei Ţîbîrnă

Orofaringele este alcătuit din următoarele structuri anatomice:

1. Peretele anterior (regiunea gloso-epiglotică) al orofaringelui îl formează (a) porţiunea posterioară a limbii (baza limbii); (b) valeculele; (c) suprafaţa anterioară a epiglotei.



1. conha inferioară
2. conha medie
3. conha superioară
4. sinus sfenoidal
5. tonzila faringiană
6. orificiu tubului faringo-tempanic
7. plica salpingofaringiană
8. palatul moale
9. arcul palatoglos
10. cavitatea faringială
11. arcul palatofaringial
12. tonzila palatina
13. plica faringoepiglotică
14. esofagul
15. trahea
16. osul hioid
17. m.geniohioid
18. m.milohioid
19. m.genioglosus
20. cavitatea orală
21. palatul dur
22. cavitatea nazală
23. sinusul frontal

- nazofaringe *- orofaringe* *- laringofaringe*

Fig. 16. *Anatomia topografică zonelor nazo-, oro-, și hipofaringelui*

2. Pereţii laterali ai orofaringelui sunt formaţi din (a) tonzilele palatinale; (b) fosele gloso-amigdaliene; (c) stâlpii anteriori şi posteriori ai palatinului; (d) pereţii laterali ai faringelui.

3. Peretele posterior: (a) partea dreaptă; (b) partea stângă.
4. Peretele superior al nazofaringelui:
   a) suprafaţa anterioară a palatinului moale;
   b) lingula palatinului moale.

Neoformaţiunile orofaringelui se localizează frecvent în tonzilele palatine (63,7%), în regiunea rădăcinii limbii (20,8%) şi pe peretele posterior al faringelui (9,1%).

Limfoepitelioamele şi limfosarcoamele afectează preponderent inelul faringian.

Structura microscopică a neoformaţiunilor orofaringelui este extrem de variată şi a fost sistematizată în clasificarea histologică internaţională a tumorilor cavităţii bucale şi orofaringelui.

CLASIFICAREA

Definirea tumorii primare (T) Orofaringe

Categorie T TX	**Criterii** T Tumora primară nu poate fi evaluată
Tis	Carcinom *in siîu*
TI	Tumoră ≤2 cm în dimensiunea maximă
T2	Tumoră >2 cm, dar ≤4 cm în dimensiunea maximă
T3	Tumoră >4 cm în dimensiunea maximă sau extensie la suprafaţa lingual ă a epiglotei
T4	Boală locală moderat avansată sau foarte avansată
T4a	Boală locală moderat avansată Tumora invadează laringele, muşchiul extrinsec al limbii, muşchiul pterigoidian medial, palatul dur sau mandibula
T4b	Boală locală foarte avansată Tumora invadează muşchiul pterigoidian lateral, plăcile pterigoidiene, nazofaringele lateral sau baza craniului sau invadează circumferential artera carotidă

Definirea ganglionilor limfatici regionali (N)

Categorie N	**Criterii N**
NX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluaţi
N0	Nu există metastaze în ganglionii limfatici regionali
N1	Metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilateral ≤3 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-)

N2	Metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilateral >3 cm, dar ≤6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-) *sau* metastaze în multipli ganglioni limfatici ipsilaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-) *sau* metastaze în ganglionii limfatici bilaterali sau controlaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-)
N2a	Metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilateral >3 cm, dar ≤6 cm în dimensiunea maximă si ENE(-)
N2b	Metastaze în multipli ganglioni ipsilaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă si ENE(-)
N2c	Metastaze în ganglioni limfatici bilaterali sau controlaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-)
N3	Metastază într-un ganglion limfatic >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-) *sau* metastaze în oricare ganglion/ganglioni şi ENE(+) evidentă clinic
N3a	Metastază într-un ganglion limfatic >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-)
N3b	Metastaze în oricare ganglion/ganglioni şi ENE (+) vizibilă clinic

Definirea metastazelor la distantă (M)

Categorie M	**Criterii M**
MO M1	Fără metastaze la distanţă Metastaze la distanţă

GRUPURI AJCC DE STADIU PRONOSTIC

Când T este	**Şi N este…**	**Şi M este…**	**Atunci stadiul este...**
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1,T2,T3	N1	M0	IIII
T4a	N0,l	M0	IVA
TI,T2,T3,T4a	N2	M0	IVA
Oricare T	N3	M0	IVB
T4b	Oricare N	M0	IVB
Oricare T	Oricare N	M1	IVC

GRAD HISTOLOGIC (G)

G	Definirea G
GX	Gradul nu poate fi evaluat
Gl	Bine diferenţiat
G2	Moderat diferenţiat
G3	Slab diferenţiat
G4	Nediferenţiat

Cancerul tonzilelor palatinale este cel mai frecvent întâlnită tumoare a orofaringelui. Diagnosticul la stadii incipiente este dificil, debutul clinic fiind asimptomatic. Acest fapt trezeşte nedumeriri, având în vedere faptul, că zona tonzilelor palatinale este foarte sensibilă la atingere, iar procesele inflamatorii sunt foarte dureroase. La început pacienţii acuză o senzaţie de disconfort şi dureri nesemnificative, care sunt percepute ca semne ale unei simple amigdalite.

Medicii specialişti ORL trebuie să suspecteze un cancer, dacă tratamentul antiinflamator timp de 3 săptămâni este ineficient.

La momentul adresării pentru consult se depistează o ulceraţie tuberoasă cu caracter infiltrativ, cu limite neclare de cca 3 cm în diametru. Infiltraţia se răspândeşte în ţesuturile moi adiacente (rădăcina limbii, palatinul moale). Senzaţia de disconfort creşte, mai ales în timpul deglutiţiei şi vorbirii. Pe măsura avansării procesului tumoral durerile se intensifică, se schimbă timbrul vocii din cauza afectării palatinului moale. Treptat procesul tumoral infiltrează ţesuturile şi organele învecinate , apar dureri cu iradiere în ureche sau hemicefalee, miros fetid din gură, deglutiţie dificilă, se instalează trismul muşchilor masticatori.

Cancerele tonzilelor palatinale şi rădăcinii limbii metastazează în ganglionii regionali precoce (76% şi, respectiv 78%). Cancerul peretelui posterior al faringelui metastazează ganglionar în 59% de cazuri, iar cancerul palatinului moale – în 44% cazuri.

În cca 50% de cazuri se depistează metastaze cervicale la momentul diagnosticului. Mai târziu Mt sunt depistate în cca 80% de cazuri. Adeseori metastazele sunt primele simptoame clinice ale cancerului, se localizează, de regulă, în ganglioni retro sau submandibular. Evoluează rapid, provoacă cefalee accentuată şi sindromul Horner.

În 13-30% de cazuri cancerul tonzilelor metastazează hematogen în oase şi plămâni.

Gradul de răspândire a tumorilor orofaringiene şi direcţia se determină în conformitate cu particularităţile anatomo-clinice ale acestei regiuni.

Cancerul rădăcinii limbii

Cancerul cu localizare în rădăcina limbii se manifestă prin senzaţia de disconfort în deglutiţie, pentru această formă de cancer este caracteristic tipul ulceros-infiltrativ de creştere, excepţie constituindu-le doar tumorile glandelor salivare mici de la rădăcina limbii, care sunt exofite.

Din simptome clinice se observă fixarea parţială a limbii, dureri în deglutiţie şi înecare cu alimente, în special, când tumoarea se localizează în epiglotă.

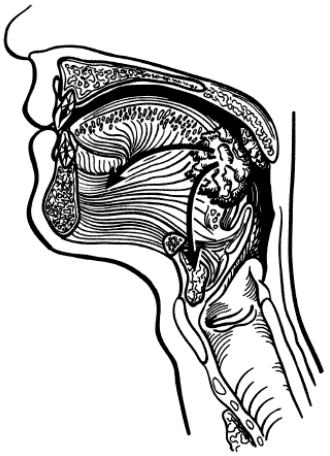


Fig. 17. *Invazia spaţiului preepiglotic de tumoare*

Cancerul peretelui posterior al orofaringelui şi al palatinului moale

Se întâlneşte relativ rar. Simptomatica este aproape identică ca cea din celelalte localizări ale orofaringelui. De pe peretele posterior tumoarea se răspândeşte inferior în faringe. Cancerul palatinului moale se întâlneşte rar. Aceste tumori progresează rapid, se ulcerează, provoacă dureri în deglutiţie. Infiltraţia progresează, provocând disfagie şi disfonie.

Conform datelor statistice cancerul palatinului moale metastazează în ganglionii regionali în cca 50% de cazuri.

Limfoepiteliomul

Acest tip de cancer se mai întâlneşte sub denumirea de sinonime – carcinom cu celule sintiţiale sau sarcom Schmincke – este o variantă a cancerului pavimentos. Afectează persoane la vârsta de 30-40 de ani, dar poate fi întâlnită şi la copii. De regulă, se dezvoltă în nazo- şi orofaringe, zone bogate în ţesut limfoidal.

Limfoepiteliomul macroscopic prezintă un nodul sau o formaţiune tuberoasă, puţin elastică, acoperită iniţial cu mucoasă nemodificată.

Clinic se manifestă prin creştere infiltrativă. Manifestările clinice depind de localizare şi direcţia de răspândire a tumorii:

- fiind localizată în orofaringe (pe tonzile), provoacă senzaţie de corp străin şi dureri în deglutiţie. Tonzila se măreşte, devine dură, ulterior durerile devin accentuate, apare miros fetid, pacientul nu poate mânca din cauza durerilor, devine caşectic;
- tumoarea localizată în nazofaringe manifestă în debut prin respiraţie dificilă. Pe măsura avansării procesului tumoarea invadează în cavitatea nazală, în sinusurile paranazale şi orbită. În unele cazuri se poate răspândi la baza craniului.

Limfoepitelioamele metastazează pe cale limfogenă în 80-95% de cazuri. În 20-25% de cazuri metastazele ganglionare sunt primul simptom al maladiei. În aceste cazuri evoluţia metastazelor este mai rapidă decât cea a focarului primar. Metastazele, de obicei, sunt bilaterale şi se localizează în ganglionii situaţi sub muşchii sterno-cleido-mastoidieni. Acest tip de cancer metastazează şi pe cale sangvină (în ficat, plămâni, tractul digestiv).

Limfosarcomul se localizează în 50-70% de cazuri pe tonzilele inelului faringian (inelul Valdeyer). Se întâlneşte relativ rar. Evoluţia clinică este specifică şi începe cu metastazare limfogenă (70%), după care apar metastaze hematogene în cca 50% cazuri în măduva osoasă, provocând leucemie. Metastazarea la distanţă (frecvent în stomac) se manifestă prin simptome de intoxicaţie (febră peste 38^0C, frisoane, transpiraţii nocturne).

Diagnosticul tumorilor maligne ale orofaringelui

Tumorile maligne ale orofaringelui sunt accesibile examenului vizual şi palpator, dar diagnosticul oricum este tardiv. Pacienţii se adresează pentru consult doar după apariţia durerilor, dereglarea actului de deglutiţie, de respiraţie, fonaţie. Simptoamele pacienților poate prezenta: senzații de corp străin, otalgii mediate de invazia nervului glosofaringian și vag. Alții pot prezenta doar o asimetrie cervicală pe măsura ce tumoarea infiltrează local poate reduce din mișcările lingvale, ce dereglează vorbirea, deglutiția, apare necroza datorită infecției secundare, hemoragii. Toți pacienții suspecți trebuie examinați prin laringoscopie fibrooptică. O metodă diagnostică informativă este examenul citologic al punctatului tumoral, care permite depistarea cancerului în cca 90 de cazuri. Prin această metodă se determină şi tipul histologic al tumorii.

În forme infiltrative şi în caz de tumori ulcerate diagnosticul definitiv se stabileşte prin biopsie cu examen histologic ulterior al bioptatului. Din metode performante, în depistarea maladiei subclinic, se utilizează tomografia computerizată (CT), rezonanță magnetică nucleară (RMN), dar și pentru aprecierea răspândirii tumorale în organele vecine, în special spre baza craniului.

Tratamentul cancerului orofaringian

În cancerul orofaringian tratamentul se efectuează prin diverse metode în funcţie de localizarea tumorilor, tipul histologic şi gradul de avansare al lor.

În scopul tratamentului cancerelor orofaringelui se utilizează metoda chirurgicală, radioterapia şi chimioterapia.

Cancerul tonzilelor palatine, ale peretelui posterior al orofaringelui şi al palatinului moale este supus telegamaterapiei în doza sumară de 60-70Gy.

Aceste tumori în stadii avansate sunt radiosensibile şi în majoritatea cazurilor regresează, iar în caz de tumoare restantă de dimensiuni mici se aplică brahiterapie postradiaţională.

În tumori restante mici şi în metastaze regionale unilaterale operabile se aplică electrorezecţia tumorilor tonzilelor palatine.

Aceeaşi metodă de electrorezecţie a tumorii se aplică şi în cancerul palatinului moale. Deşi este o operaţie simplă în executare, are consecinţe grave, ducând la dereglarea serioasă a deglutiţiei. recuperarea plastică a palatinului moale este dificilă şi până în prezent se fac cercetări în acest domeniu.

Cancerul rădăcinii limbii se tratează în plan combinat, la prima etapă se aplică telegamaterapia în doză sumară de 45-50 Gy în zona focarului primar şi 20-25 Gy în zona metastazelor regionale. De regulă, tumorile regresează, dar efectul adeseori este de scurtă durată şi în caz de recidive radioterapia repetată este ineficientă. Din aceste motive mai mulţi cercetători propun, ca la a 3-4 săptămână după radioterapie să se recurgă la electroexcizia a ½ din limbă până la epiglotă, în bloc cu planşeul bucal şi a unui segment din peretele posterior al faringelui. Concomitent se efectuează excizia ţesutului cervical celulo-adipos cu ganglionii regionali din zona respectivă. Aceste operaţii fac parte din categoria operaţiilor lărgite, deosebit de traumatizante.

În caz dacă clinic metastazaţi modificaţi nu se decelează excizia ţesutului celulo-adipos „în teacă" se efectuează la a 3-4 săptămână după operaţia în focar.

Tratamentul medicamentos al cancerelor orofaringelui este în stadiul de studiu. Dar a fost constatat că chimioterapia sistemică cu unele citostatice, ca vinblastina, sarcolizina, bleomicina dădea o regresie totală a tumorilor, însă efectul estre de scurtă durată. Tratamentul combinat (radioterapie+chirurgie) deocamdată rămâne o metodă de elecţie.

Radioterapia tumorilor peretelui posterior al orofaringelui nu întotdeauna duce la regresie totală a formaţiunilor tumorale. În aceste cazuri tumorile restante pot evolua în continuare. În tumorile st. III, tratamentul standard este asocierea chirurgiei cu radioterapie postoperatorie. În stadiile IV de carcinoame orofaringiene tratamentul este complex și pluridisciplinar, asocierea chimioterapiei cu radioterapie în forme local avansate, sau radioterapie cu scheme de hiperfracționare și brahiterapia.

Prognosticul

Rezultatele tardive şi pronosticul în tratamentul cancerelor orofaringiene indiferent de localizarea concretă a tumorilor sunt nesatisfăcătoare (supravieţuirea la 5 ani nu depăşeşte 25%, iar în cancerele nediferenţiate şi în limfosarcoame rezultatele sunt complet nesatisfăcătoare.

Factorii prognostici sunt nefavorabili: sexul masculin, vârsta avansată starea generală (boli asociate), sediul, extensia locală, și diseminare limfatică. Localizările mai favorabile sunt regiunea amigdaliană, amigdalopalatină. Cele mai nefavorabile localizări sunt palatul moale, peretele posterior. Prezența metastazelor determină reducerea cu 50% a supraviețuirii.

Referinţe bibliografice

1. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging systern for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (I CON-S): a multicentre cohort study. The lanceî oncology. Feb 26 2016.
2. Patel S. Personal Communication. In: Lydiatt W, Shah JP, eds 2015.
3. Wreesmann VB, Katabi N, Palmer FL, et al. Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma.
4. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. American Journal ofsurgery. Oct 1986; 152 (4): 345-350.
5. Ebrahimi A, Gil Z, Amit M. International Consortium for Outcome Research (1COR) in Head and Neck Cancer. Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an internaţional multicenter retrospective study. J AMA otolaryngohgy-hcad & neck surgery. 2014; 140 (12): 1138-1148.
6. Ebrahimi A, Clark JRţ Amit M, e t al. Minimum nodal yield in oral squamous cell carcinoma: defining the standard of care in a multi-center internaţional pooled validation study. Annals of surgical oncology. Sep 2014; 21 (9): 3049-3055.
7. Prabhu RS, Hanasoge S, Magliocca KR, et al. Extent of pathologic extracapsular extension and outcomes in patients with non-oropharyngeal head and neck cancer treated with iniţial surgical resection. Cancer. May 152014; 120(10): 1499-1506.
8. Gh. Ţîbîrnă "Ghid clinic de oncologie" 2003 p.181
9. Henz Feneis, Wolfgang Dauber, "Pochet of human atlas anatomy", 4th Edition 2000 New York. p109.
10. Jatin P. Shah, "Atlas of Clinical Oncology", London, 2001, p.121 -144.
11. А.И. Пачес «Опухоли головы и шеи» 2000г. Москва стр. 322 – 341.

2.8. CANCERUL HIPOFARINGELUI

Țîbîrnă Andrei

Hipofaringele reprezintă acea porţiune a faringelui, care se extinde de la planul suprafeţei superioare a osului hioid (sau valecula) până la planul corespunzător marginii inferioare a cartilajului cricoid. Acesta include sinusurile piriforme (drept şi stâng), pereţii hipofaringieni lateral şi posterior şi regiunea postcricoidiană. Aria postcricoidiană se întinde de la nivelul cartilajelor aritenoide si al pliurilor de legătură până la planul marginii inferioare a cartilajului cricoid. Conectează cele două sinusuri piriforme, formând astfel peretele anterior al hipofaringelui. Sinusul piriform se întinde de la pliul faringoepiglotic până la capătul superior al esofagului, la limita inferioară a cartilajului cricoid; este legat lateral de peretele faringian lateral, iar medial este legat de suprafaţa laterală a pliului ariepiglotic şi de cartilajele aritenoid şi cricoid. Peretele faringian posterior se întinde de la nivelul suprafeţei superioare a osului hioid (sau valecula) până la marginea inferioară a cartilajului cricoid şi de la vârful unui sinus piriform la celălalt.

Hipofaringele (segmentul inferior al faringelui) prezintă o structură anatomică foarte complexă, cu un rol deosebit de important în funcţia aparatului respirator şi digestiv. Tumorile maligne, localizate în hipofaringe, provoacă dereglări serioase în deglutiţie şi respiraţie.

Pentru a înţelege mai bine specificul acestor tumori şi impactul lor asupra funcţiilor vitale ale organismului trebuie să cunoaştem bine limitele zonelor clinico-anatomice ale hipofaringelui.

Cancerele hipofaringiene se extind la ganglionii limfatici parafaringieni, paratraheali, jugulari medii şi inferiori. Drenajul limfatic bilateral este frecvent. La evaluarea clinică, trebuie măsurată dimensiunea maximă a masei ganglionare. Ganglionii liniei mediane sunt consideraţi ganglioni ipsilaterali. Ganglionii limfatici mediastinali superiori sunt consideraţi ganglioni limfatici regionali (nivelul VII). Plămânii constituie cel mai frecvent loc în ceea ce priveşte metastazele la distanţă; metastazele osoase sau hepatice apar mai rar.

Tumorile maligne se pot dezvolta în orice zonă anatomică a hipofaringelui, dar cel mai frecvent ele se dezvoltă în sinusurile piriforme (62,6%), în regiunea postcricoidiană şi pe peretele posterior al faringelui.

Cca 90% dintre tumori ale hipofaringelui îl constituie cancerele pavimentoase.

Incidenţa cancerelor faringelui constituie 8-10% din tumorile maligne ale căilor respiratorii superioare şi cca 1% din toate tumorile maligne. Afectează preponderent bărbaţii cu vârsta de 40-65 de ani, raportul M/F 15/1. Incidența carcinoamelor hipofaringelui este variabilă de la țară la țară, cu o frecvență ridicată în India, Egipt, Franța și țările nordice. Ca factor etiologic este strâns corelată de consumul excesiv de alcool în combinație cu fumatul. Dieta și nutriția joacă un rol important în etiologia

acestei maladii. Aşadar, consumul abuziv de carne, peşte, a lichidelor fierbinţi creşte riscul de cancer al orofaringelui şi hipofaringe.

La femei tumorile hipofaringiene sunt localizate în regiunea retro-crico-aritenoidă şi se integrează în cadrul sindromului Plummer-Vinson-Peterson-Kelly (anemie feriprivă, aclorhidrie gastrică, şi coilonikie) conjugată cu carcinom cu celule scuamoase al esofagului.

Clinica cancerului hipofaringian este extrem de variată în funcţie de localizarea şi gradul de avansare al tumorilor. La stadii incipiente apar dureri intermitente, care sunt percepute eronat ca dureri, provocate de procese inflamatorii. Chiar şi disfagia uşoară cu otalgie reflexă homolaterală apărută este pusă pe seama inflamaţiei. Pacienţii se adresează pentru consult când procesul avansat infiltrează ţesuturile învecinate. Durerile se acutizează, apare disfonia prin extensia laringiană, respiraţia dificilă (dispnee). În stadii avansate simptomatica se agravează, se asociază infecţia secundară, tumoarea se descompune şi apare mirosul fetid.

Pe măsura avansării tumorii apar şi se înmulţesc metastazele regionale şi cele hematogene.

Cancerul hipofaringian poate evolua latent, focarul primar fiind foarte mic, asociată de jenă funcţională faringiană minimă, în timp ce metastazele ganglionare uni- sau bilateral sunt primele semne clinice.

Diagnosticului cancerului hipofaringian se bazează mai mult pe cunoaşterea evoluţiei clinice şi pe un complex întreg de metode speciale şi instrumentale ca fibroscopia directă şi examenul endoscopic indirect, examenul radiologic cu contrast a tractului faringo-esofagian, esofagoscopia, tomografia computerizată şi IRM, dar cea mai veridică şi informativă rămâne biopsia cu examen morfologic ulterior.

Având în vedere specificul evoluţiei cancerului hipofaringian diagnosticul până în prezent rămâne tardiv: la st. I-II se depistează 10-14% de cazuri; la st. III – cca 70%, iar la st. IV – 16%.

Clasificarea TNM – AJCC

Tx	Tumora primară nu poate fi evaluată.
Tis	Carcinom *in situ*.
T1	Tumoră limitată la o singură sublocalizare a hipofaringelui si/sau ≤2 cm în dimensiunea maximă.
T2	Tumora invadează mai mult de o sublocalizare a hipofaringelui sau o regiune adiacentă, sau este >2 cm, dar ≤*A* cm în dimensiunea maximă, fără fixarea hemilaringelui.
T3	Tumoră >4 cm în dimensiunea maximă sau cu fixare a hemilaringelui sau extensie la esofag.
T4	Boală locală moderat avansată şi foarte avansată.

T4a Boala locală moderat avansată Tumora invadează cartilajul tiroidian/ cricoid, osul hioid, glanda tiroidă sau ţesuturile moi ale compartimentul central.

T4b Boală locală foarte avansată Tumora invadează fascia prevertebrală, invadează circumferential artera carotidă sau afectează structurile.

Definirea ganglionilor limfatici N

Categorie N	**Criterii N**
NX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluaţi
N0	Nu există metastaze în ganglionii limfatici regionali
N1	Metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilateral ≤3 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-)
N2	Metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilateral >3 cm, dar ≤6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-) *sau* metastaze în multipli ganglioni limfatici ipsilaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-) *sau* metastaze în ganglionii limfatici bilaterali sau controlaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-)
N2a	Metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilateral >3 cm, dar ≤6 cm în dimensiunea maximă si ENE(-)
N2b	Metastaze în multipli ganglioni ipsilaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă si ENE(-)
N2c	Metastaze în ganglioni limfatici bilaterali sau controlaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-)
N3	Metastază într-un ganglion limfatic >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-) *sau* metastaze în oricare ganglion/ganglioni şi ENE(+) evidentă clinic
N3a	Metastază într-un ganglion limfatic >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-)
N3b	Metastaze în oricare ganglion/ganglioni şi ENE (+) vizibilă clinic

Definirea metastazelor la distanţă M

Categorie M	**Criterii M**
MO M1	Fără metastaze la distanţă Metastaze la distanţă

GRUPURI AJCC DE STADIU PRONOSTIC

Când T este...	Şi N este…	Şi M este…	Atunci stadiul este...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1,T2,T3	N1	M0	IIII
T4a	N0,l	M0	IVA
TI,T2,T3,T4a	N2	M0	IVA
Oricare T	N3	M0	IVB
T4b	Oricare N	M0	IVB
Oricare T	Oricare N	M1	IVC

GRAD HISTOLOGIC (G)

G	Definirea G
GX	Gradul nu poate fi evaluat
Gl	Bine diferenţiat
G2	Moderat diferenţiat
G3	Slab diferenţiat
G4	Nediferenţiat

Tratamentul

În cancerul hipofariangian se utilizează mai frecvent metodele radioterapeutice şi combinate.

În ultimii ani tot mai mulţi cercetători sunt de părerea că cel mai eficient este tratamentul combinat (chirurgie+radioterapie).

Radioterapia ca metodă de sine stătătoare se utilizează doar la st. I-II, dar numărul bolnavilor diagnosticaţi la aceste stadii este foarte mic.

La st. III radioterapia se aplică ca tratament paliativ.

Volumul intervenţiilor chirurgicale depinde de gradul de avansare al tumorii primare şi al metastazelor ganglionare. Rezecţia hipofaringelui se poate efectua doar la st. I. În rest sunt indicate operaţiile radicale (laringectomie în bloc cu hipofaringele şi segmentul cervical al faringelui). La etapa a doua se efectuează radioterapia.

După operaţiile radicale (1,5-3 luni) se recurge la operaţii de recuperare plastică.

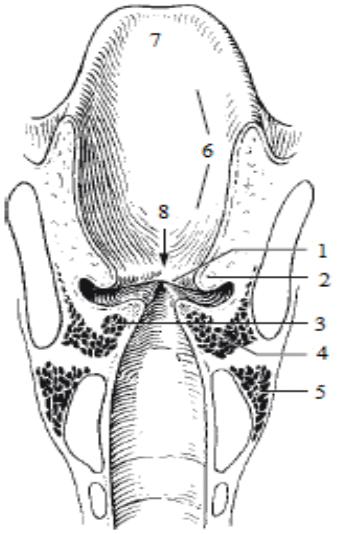
Rezultatele tardive şi pronosticul în cancerul hipofaringelui depind în exclusivitate de gradul de răspândire al procesului tumoral şi de metoda de tratament. Cel mai nefavorabil pronostic o au cancerele avansate de gradul IV şi cele, care au fost tratate prin metode radioterapeutice ca metodă de sine stătătoare.

2.9. CANCERUL LARINGIAN

Andrei Țîbîrnă

Limita anterioară a laringelui este compusă din suprafaţa anterioară sau linguală a epiglotei suprahioidiene, din membrana tirohioidiană, comisura anterioară şi din peretele anterior al regiunii subglotice, care este compusă din cartilajul tiroidian, membrana cricotiroidiană şi arcul anterior al cartilajului cricoid.

Limitele posterioare şi laterale includ partea laringiană a pliurilor ariepiglotice, regiunea aritenoidă, spaţiul interaritenoid si suprafaţa posterioară a spaţiului subglotic, reprezentat de membrana mucoasă care acoperă suprafaţa cartilajului cricoid.



1. rima vestibulară
2. plica vestibulară
3. m. vocal
4. m. tiroaritenoid
5. m. cricotiroid
6. vestibulul laringian
7. epiglota
8. cavitatea laringiană

Fig. 18. *Laringe secțiune frontală*

Limitele superolaterale sunt compuse din vârful şi marginile laterale ale epiglotei. Limitele inferioare sunt alcătuite din planul care trece prin marginea inferioară a cartilajului cricoid.

În scopul clasificării stadiului clinic, laringele este împărţit în trei regiuni: supraglotică, glotică şi subglotică. Supraglota este compusă din epiglotă (ambele sale părţi, lingual si laringian), pliuri ariepiglotice (partea laringiană), cartilaje aritenoide si benzile ventriculare (corzile false).

Etiopatogenneza

Cancerul laringian afectează preponderent bărbaţii, vârsta vulnerabilă fiind de 50-60 de ani. Rata dintre bărbați și femei fiind de 15:1 în prezent însă este de 5:1 din motivul creșterii printre fumători al sexului feminin. Riscul de creștere la fumători pentru cancerului laringian este de 20 de ori mai mare decât la cei nefumători. Cei ce

abandonează fumatul în 60 % de cazuri se reduce riscul de cancer laringian doar peste 10 – 15 ani după abandonare.

Factorii etiologici cu impact cancerogen puternic sunt tutunul şi alcoolul, în special, băuturile spirtoase tari, efectul nociv fiind deosebit de puternic la marii fumători în asociere cu alcoolul.

Alți factori de risc include expunerile din mediu ambiant cum ar fi: azbestoza, componenții nichelului, producția pielii, uleiurile de pictare, industria lemnului, petrolului etc. Refluxul gastroesofagian fiind identificat ca factor de risc pentru cancer laringian cu refluxul alcalin. Infecția cu HPV (human papilloma viruses) cu potențial mare de malignizare fiind tipul 16 și 18 având un rol însemnat în dezvoltarea cancerului laringian. Factorul genetic (istoria familiară), anamneza minuțioasă în particular procesele inflamatorii cronice ale căilor respiratorii superioare ne tratate la timp, statutul nutrițional (produse sărace în viatamine B, C).

Un alt factor predispozant este surmenajul vocal (interpreţi, învăţători). Ca factor predispozant în dezvoltarea cancerului laringian sunt recunoscute procesele inflamatorii cronice.

Ca şi cancerele altor organe cancerul laringian apare pe fondul unor procese numite precanceroase, pe fondul unor ţesuturi modificate.

Sunt recunoscute 2 grupuri de precancere:

A. Facultative (cu grad de malignizare mic):

1. *Fibroame* clinic ele pot fi de consistență dură și moale. De obicei localizarea lor este în treimea anterioară al plicelor vocale. Câteodată fibroamele de consistență moale se întâlnesc pe bază plată, ce-și ia originea din spațiul vestibular. Fibroamele de contact cel mai frecvent apar la bărbați în rezultatul inflamațiilor cronice (fumat, suprasolicitarea corzilor vocale), acești factori contribuie la dezvoltarea discheratozelor. Des pacienții acuze la schimbarea vocii periodice.
2. *Cicatrici postcombustiţionale sau postinfecţioase* (tuberculoză, sifilis, serom, etc).

B. Absolute sau obligante (cu risc de malignizare înalt):

1. *Papiloame şi papilomatoze* – malignizarea lor se petrece în 10% de cazuri. Ele apar în regiunea corzilor vocale, clinic fiind de consistență dură și moale. Prima fiind de culoare alb – cenușie semănând cu varză de broccoli (își ia origine din mucoasă laringelui tapetat cu un strat de epiteliu plat pluristratificat). Papiloma moale fiind de culoare roșie închisă, apariția lor este din mucoasa laringelui având epiteliu ciliat. Frecvent papiloma laringiană decurge asimptomatic, sau pacienții acuze răgușeală. La accentuarea răgușelii și apariției durerilor locale cu striuri de sânge în mucozitățile expectorate, trebuie să excludem o malignizare a acestui proces benign.
2. *Leucoplazii* – se caracterizează prin formațiuni albicioase cu contur neregulat situat pe corzile vocale, se manifestă prin dereglări de fonație și tuse. Tratamentul acestor formațiuni este prin înlăturarea endolaringiană.

3. *Displazii* – este caracterizată de o atipie celulară cu absența maturității normale și pierderea stratificării epiteliale.
4. *Eritroplazii*.

Clasificarea cancerului laringian

Definirea tumorii primare (T)
Supraglotă

Categorie T	**Criterii T**
TX	Tumora primară nu poate fi evaluată
Tis	Carcinom *in situ*
T1	Tumoră limitată la o sublocalizare a supraglotei, cu mobilitate normală a corzilor vocale
T2	Tumora invadează mucoasa a mai mult de o sublocalizare adiacentă supraglotei/glotei sau o regiune din afara supraglotei (de ex., mucoasa bazei limbii, valecula, peretele medial al sinusului piriform), fără fixarea laringelui
T3	Tumoră limitată la laringe, cu fixarea corzilor vocale si/sau invazia oricăror dintre următoarele: zona postcricoidiană, spaţiul preepiglotic, spaţiul paraglotic si/sau cortexul intern al cartilajului tiroidian
T4	Boală moderat avansată sau foarte avansată
T4a	Boală locală moderat avansată Tumora invadează prin cortexul extern al cartilajului tiroidian şi/sau invadează ţesuturile dincolo de laringe (de ex., traheea, ţesuturile moi ale gâtului, inclusiv muşchiul extrinsec profund al limbii, muşchii infrahioidieni, tiroida sau esofagul)
T4b	Boală locală foarte avansată Tumora invadează spaţiul pre vertebral, invadează circumferenţial artera carotidă sau invadează structurile mediastinale

Glotă

Categorie T	**Criterii T**
TX	Tumora primară nu poate fi evaluată
Tis	Carcinom *in situ*
TI	Tumoră limitată la corzile vocale (poate afecta comisura anterioară sau posterioară) , cu mobilitate normală
Tla	Tumoră limitată la o coardă vocală
Tlb	Tumora afectează ambele corzi vocale

T2	Tumora se extinde la supraglotă şi/sau subglotă şi/sau afectează mobilitatea corzilor vocale
T3	Tumoră limitată la laringe, cu fixarea corzilor vocale si/sau invazia spaţiului paraglotic şi/sau invazia cortexului intern al cartilajului tiroidian
T4	Boală moderat avansată sau foarte avansată
T4a	Boală locală moderat avansată Tumora invadează prin cortexul extern al cartilajului tiroidian şi/sau invadează ţesuturile dincolo de laringe (de ex., traheea, cartilajul cricoid, ţesuturile moi ale gâtului, inclusiv muşchiul extrinsec profund al limbii, muşchii infrahioidieni, tiroida sau esofagul)
T4b	Boală locală foarte avansată Tumora invadează spaţiul pre vertebral, invadează circumferenţial artera carotidă sau invadează structurile mediastinale

Definirea ganglionilor limfatici regionali (N)

Categorie N	**Criterii N**
NX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluaţi
N0	Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
N1	Metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilater ≤ 3 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-)
N2	Metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilater >3 cm, dar ≤ 6 cm în dimensiunea maximă si ENE(*sau* metastaze în multipli ganglioni limfatici ipsilaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maxim şi ENE(-) *sau* metastaze în ganglioni limfatici bilaterali sau controlaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-)
N2a	Metastază într-un singur ganglion limfatic ipsilater >3 cm, dar ≤ 6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-
N2b	Metastaze în multipli ganglioni limfatici ipsilateral nici unul >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-)
N2c	Metastaze în ganglionii limfatici bilaterali sau controlaterali, nici unul >6 cm în dimensiunea maximă si ENE(—)
N3	Metastază într-un ganglion limfatic >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-) *sau* metastază în orice ganglion(i) limfatic(i) cu ENE(+) evidentă clinic
N3a	Metastază într-un ganglion limfatic >6 cm în dimensiunea maximă şi ENE(-)
N3b	Metastază în orice ganglion(i) limfatic(i) cu ENE evidentă clinic ENE(+)

Colegiul American al Medicilor oncologi defineşte ENE ca extensie a tumorii metastatice, care invadează ganglionul limfatic prin capsula ganglionară, în ţesutul conjunctiv înconjurător, cu sau fără reacţie stromală asociată.

Definirea metastazelor la distanţă (M)

Categorie M	**Criterii M**
M0	Fără metastaze la distanţă
M1	Metastaze la distantă

GRUPURI AJCC DE STADIU PROGNOSTIC

GRAD HISTOLOGIC (G)

GX	Gradul nu poate fi evaluat
G l	Bine diferenţiat
G2	Moderat diferenţiat
G3	Slab diferenţiat

Simptomatica clinică a cancerului de laringe

Carcinomul *in situ* este mai mult o noţiune morfologică, fiind forma preinvazivă a cancerului. Pacientul acuză senzaţie de corp străin în faringe, senzaţie de mâncărime şi furnicături în gât, ulterior apare tusea. Pe măsura evoluţiei procesului tumoral apar simptome de dereglări ale funcţiei laringelui.

Când T este…	**Şi N este…**	**Şi M este…**	**Atunci stadiul este...**
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1,T2,T3	N1	M0	III
T4a	N0, N1	M0	IVA
T1,T2,T3,T4a	N2	M0	IVA
Oricare T	N3	M0	IVB
T4b	Oricare N	M0	IVB
Oricare T	Oricare N	M1	IVC

Cancerul laringian în evoluţia sa trece prin 3 perioade, fiecare cu simptomatica sa:

- perioada de debut - se caracterizează prin simptome nespecifice de discomfort local;
- perioada clinică în desfăşurare, când apar simptome caracteristice ca răguşeală accentuată persistentă, deglutiţie şi respiraţie dificilă;
- perioadă terminală cu răspândirea masivă a procesului tumoral şi dezvoltarea complicaţiilor, care se manifestă prin simptome de ordin local şi general.

Pentru a atenţiona asupra simptomelor precoce la stadii incipiente prezentăm gruparea lor în funcţie de localizare:

1. Localizarea în regiunea supraglotică:
   - dureri neaccentuate în deglutiţie şi o răguşeală uşoară;
   - dureri în gât;
   - tuse periodică;
   - senzaţia de corp străin în gât;
2. Localizare în regiunea glotică:
   - răguşeală mai accentuată şi tuse;
   - răguşeală şi respiraţie dificilă;
   - dureri la deglutiţie şi răguşeală;
3. Localizarea în regiunea infraglotică:
   - răguşeală şi dispnee;
   - răguşeală, uneori tuse;
   - dureri în deglutiţie şi răguşeală.

Riscul metastazelor regionale este, în general, legat de categoria T. Incidenţa si distribuţia metastazelor ganglionare cervicale din cancerul laringian variază în funcţie de locul de origine şi de categoria T a tumorii primare. Corzile vocale adevărate sunt aproape lipsite de căi limfatice, iar tumorile care se limitează numai la glotă se răspândesc rar în ganglionii limfatici regionali. Prin contrast, supraglota are o reţea limfatică bogată şi interconectată bilateral, astfel încât cancerele supraglotice primare sunt frecvent însoţite de răspândire în ganglionii limfatici regionali. Sublocalizările glotei includ corzile vocale, comisura anterioară si comisura posterioară direct în ţesuturile moi adiacente, la ganglionii prelaringieni, pretraheali, paralaringieni şi paratraheali, precum şi la ganglionii jugulari superiori, mijlocii şi inferiori. Tumorile supraglotice se răspândesc frecvent către ganglionii jugulari superiori si mjlocii, considerabil mai puţin frecvent către ganglionii submentali sau submandibulari şi, ocazional, către ganglionii retrofaringieni.

Localizări metastatice

Diseminarea la distanţă este frecventă numai pentru pacienţii cu limfadenopatie regională voluminoasă. Atunci când apar metastaze la distanţă, răspândirea în plămâni este cea mai frecventă; metastazele osoase sau hepatice apar mai rar. Metastazele ganglionare mediastinale sunt considerate metastaze la distanţă, cu excepţia ganglionilor limfatici de la nivelul VII (în mediastinul anterosuperior).

Diagnosticul cancerului laringian

Diagnosticul cancerului laringian în majoritatea cazurilor este tardiv, mai ales în localizarea infraglotică (68,8%). Medicii specialişti ORL trebuie să suspecteze un cancer, dacă o laringită cu simptome identice celor ale cancerului la faze incipiente (dureri şi disconfort în deglutiţie, răguşeală) nu răspunde la tratament antiinflamator mai mult de 3 săptămâni.

Diagnosticul clinic

1. Anamneza: acuzele bolnavului, antecedente familiale;
2. Palpaţie a regiunii cervicale;
3. Examen special instrumental:
   - laringoscopie directă şi indirectă;
   - fibrolaringoscopie;
   - stroboscopie;
   - roentghenografia laringelui;
   - ecografia zonei cervicale;
   - tomografie computerizată şi RMN;
   - ezofago-, gastroscopie şi bronhoscopie în cazul unor acuze din partea bolnavului;
   - biopsia cu citologie a tumorii şi a metastazelor.

Endoscopia completă, se efectuează după finalizarea altor studii de stadializare, pentru a evalua cu precizie extensia suprafeţei tumorii, pentru a evalua mobilitatea corzilor vocale şi pentru a facilita biopsia. Atât tomografia computerizată *(computed tomography* - CT) cu substanţă de contrast, cât şi imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM) permit o evaluare excelentă a tumorii primare şi a locurilor de drenaj limfatic ganglionar. Tomografia cu emisie de pozitroni *(positron emission tomography* - PET)/ CT se utilizează cu o frecvenţă mai mare pentru stadializare, evaluare a tratamentului şi supraveghere. Aceasta poate oferi un avantaj în detectarea unei tumori primare oculte clinic.

4. Examen de laborator:
   - analiza generală a sângelui;
   - seroreacţii la maladii sexual transmisibile;
   - analiza urinei;
   - examen biochimic al sângelui;
   - coagulograma.

Diagnosticul diferențial

Se vor lua în considerație leziunile premaligne (leucoplaziile, papilomatoza), și stările inflamatorii cronice hipertofice (polipoza, papiloame izolate, laringita cronică).

Tratamentul cancerului laringian

Strategia tratamentului cancerului laringian trebuie să fie elaborată de un grup de specialişti în domeniu: chirurg-oncolog specialist în ORL, radiolog şi chimioterapeut.

În conformitate cu particularităţile individuale ale pacientului concret şi în funcţie de tipul procesului tumoral, gradul de răspândire a tumorii se selectează metoda cea mai adecvată de tratament – fie chirurgical, fie radioterapeutic sau combinat cu condiţia radicalităţii maximale a tratamentului şi păstrarea funcţiei laringelui.

În cancer laringian supraglotic (la st. I - II, fără Mt. regionale) este indicată radioterapia, mai rar – intervenţiile chirurgicale doze totale de 65 – 70 Gy. Radioterapia

are avantaj faţă de chirurgie prin păstrarea în totalitate a funcţiei laringelui, rezultatele tardive în ambele variante fiind aproape identice. În plus, dacă radioterapia se dovedeşte a fi ineficientă, rămâne şi poate fi folosită metoda chirurgicală.

La st. III-IV a cancerului supraglotic majoritatea autorilor preferă tratamentul combinat (în lipsa contraindicaţiilor). Se recomandă radioterapie preoperaţională cu scopul inhibării activităţii biologice a tumorii maligne, devitalizarea celulelor canceroase. La 3-4 săptămâni după iradiere se recurge la intervenţie chirurgicală radicală (rezecţia laringelui, laringectomie lărgită ş.a.) în funcţie de gradul de răspândire a procesului tumoral. Metastazele regionale se înlătură în bloc cu tumora.

Cancerul, localizat în regiunea glotică, la st.I-II pot fi supuse tratamentului atât prin metoda radioterapeutică, cât şi chirurgicală, rezultatele tardive fiind identice.

Cancerele aceleiaşi localizări la st. III-IV, la fel ca şi cancerele răspândite ale regiunii supraglotice, sunt supuse tratamentului combinat (cu excepţia formelor stenozante).

Tumorile maligne ale regiunii infraglotice sunt radiorezistente, excepţie fiind doar tumorile exofite, slab diferenţiate. Pentru cancerele aceste localizări se recomandă tratament chirurgical: la st. I-II diferite variante de rezecţii, la st. III – laringectomii cu rezecţia a câtorva inele traheale, cu o cură de radioterapie postchirurgicală.

Recidivele cancerului laringian sunt tratate exclusiv chirurgical, volumul operaţiilor se va stabili, reieşind din situaţia concretă.

Metastazele regionale cervicale ale cancerului laringian (N1-N2) sunt radiosensibile şi regresează după radioterapie. Dacă regresia nu este totală se recomandă excizia ganglionilor restanţi după cura de radioterapie limfadenectomie tip Crile.

În caz de tumori inoperabile şi/sau metastaze la distanţă se aplică tratament paliativ, conform programelor individuale, inclusiv şi tratamentul chimic terapeutic (monochimioterapie sau chimioterapie combinată).

Reabilitarea pacienţilor după laringectomii este o problemă serioasă şi dificilă. Deşi laringectomia este justificată din punct de vedere medical, totodată ea este mutilantă, pentru că pierderea vocii sonore îl lipseşte pe pacient de posibilitatea de a comunica în societate. deosebit de grave sunt consecinţele afoniei pentru oamenii, profesia cărora cere eforturi vocale (interpreţi, profesori, dispeceri etc.).

Reabilitarea pacienţilor după laringectomie include mai multe măsuri, printre care:

- restabilirea vocii (formarea pseudovocii);
- îngrijirea corectă a traheostomei;
- asistenţă psihologică.

Profilaxia cancerului laringian constă în excluderea factorilor nocivi cancerigeni, cum ar fi fumatul, consumul abuziv de alcool. O metodă eficientă de profilaxie este depistarea precoce şi tratamentul adecvat al precancerelor laringiene.

2.10. CANCERUL GLANDEI TIROIDE

Andrei Țîbîrnă

Anatomia

Glanda tiroidă umană este una dintre cele mai mari glande cu secreţie internă. Prezintă o formaţiune aplatizată, de culoare roşietică, este compusă din 2 lobi, uniţi prin istm şi cântăreşte 20-60 g. Este localizată pe suprafaţa anterioară a gâtului, inferior de cartilajul tiroidian, lobii se situează de ambele părţi ale traheii. Lobul drept, de regulă, este puţin mai mare decât cel stâng. Marginea superioară a glandei ajunge la marginea superioară a cartilajului tiroidian, iar cea inferioară ajunge la nivelul inelelor traheale 2-3-4, uneori la 6.

Glanda tiroidă are 2 capsule: internă şi externă. Cea internă înveleşte glanda, aderând intim la parenchimul glandei, din această capsulă în interiorul glandei pătrund fibre, care împart glanda în lobuli. Capsula externă este mai groasă, cuprinde glanda în întregime în bloc cu o porţiune a laringelui. Din îngroşarea acestei capsule se formează un ligament de fixare, care leagă glanda de trahee şi laringe. Astfel glanda tiroidă face mişcări în timpul actului de deglutiţie. Între aceste 2 capsule trec vasele sangvine.

1. osul hioid
2. m. sternocleidomastoid
3. n. hippoglos CN XII
4. n. tiroidian superior
5. bulbul carotid
6. m. tirohioid
7. cartilajul tiroid
8. ansa cervicală: rădăcina superioară
9. rădăcina inferioară
10. braţul m. infrahioid
11. m sternotiroid
12. m. omohioid
13. m. sternohioid
14. traheia
15. ena tiroidea inferior
16. n laringeus inferior stâng
17. a. carotidă comună
18. nervul vag CN X
19. v. și a. subclavie
20. a. suprascapulară
21. v. și a. axilară
22. a. scapulară dorsală
23. plexul brahial
24. a. transversa coli
25. v.tiroideia medie
26. m scalen
27. n. frenic
28. istmus
29. lobul piramidal
30. lobul stâng
31. ansa cervicală inf.
32. a. și v. sup. tiroid.
33. a. și v. sup. laringe
34. ansa cerv. superior
35. n. hipoglos CN XII

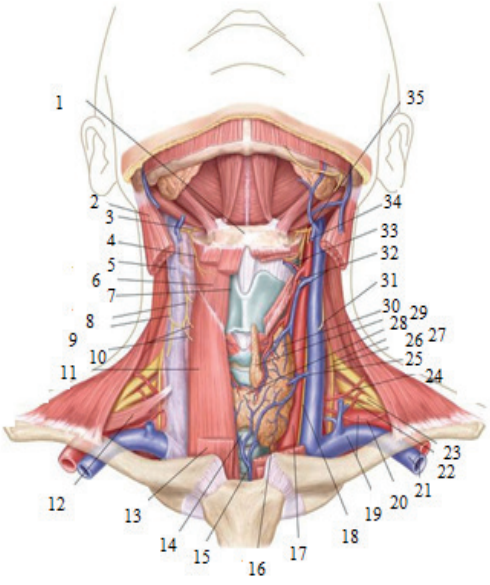


Fig. 19. *Anatomia regiunii cervicale*

Pe suprafaţa posterioară a lobilor pe laterală între capsulele internă şi externă se situează glandele paratiroidiene, numărul cărora variază de la 2-3 la 5-6, uneori până la 12.

Glandele paratiroidiene superioare aderă la capsula tiroidiană mai strâns decât cele inferioare.

Glanda tiroidă este unul dintre organele mai vascularizate, vasele sangvine formând anastomoze multiple nu numai între vasele sangvine proprii, ci şi cu vasele organelor învecinate (faringe, laringe, trahee, esofag).

Alimentarea sangvină este asigurată de două artere tiroidiene superioare, 2 inferioare şi una impară.

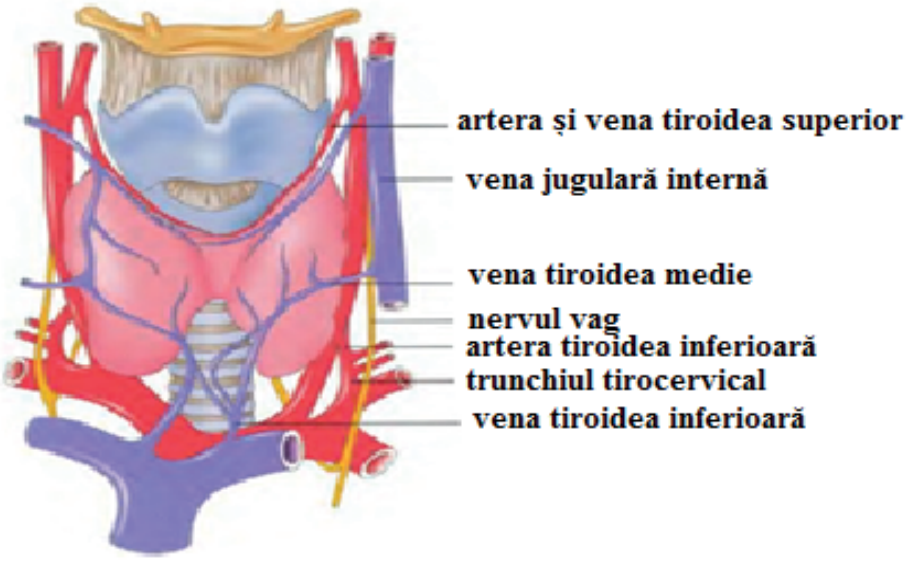


Fig. 20. *Anatomia glandei tiroide*

Prin glanda tiroidă trece nervul recurent, care intră în laringe printr-un singur trunchi, care se ramifică înainte de a penetra laringele. Acest nerv asigură fonaţia, de aceea este important ca în timpul operaţiilor să nu fie traumat, fapt care ar duce la tulburări de fonaţie, până la afonie totală.

Sistemul venos al glandei tiroide este foarte vast şi formează foarte multe anastomoze. Sângele venos din venele tiroidiene superioară şi medie se varsă în vena jugulară internă, iar cea inferioară – în vena brahifacială.

Vasele limfatice tiroidiene colectează limfa în ganglionii prelaringieni, para- şi pretraheali şi în ganglionii jugulari. Mai mulţi cercetători în rezultatul studiilor sale au stabilit colectorii limfatici regionali ai glandei tiroide: 1, 2, 3) lanţul profund (jugular), format din ganglionii superiori, medii şi inferiori pe parcursul venei jugulare, de la unghiul mandibulei, procesul mastoidian şi polul inferior al glandei parotide până la nivelul intrării venei jugulare în vena subclaviculară, ganglionii jugulari inferiori mai sunt numiţi supraclaviculari; 4) lanţul ganglionilor prelaringieni (ultimii se localizează pe parcursul nervului recurent, cu răspândire în cavitatea toracică); 5) ganglionii limfatici din mediastinul antero-superior (retrosternali); 6) ganglionii paratraheali sau delfinieni, mediastinali până la cârja aortei. Există o divergenţă de păreri în vederea

existenţei anastomozelor între vasele limfatice şi venoase, deşi unii autori susţin că anume în glanda tiroidă vasele limfatice formează sinapse cu cele venoase, ceea ce contribuie la o metastazare rapidă

Sistemul limfatic al glandei tiroide formează anastomoze vaste cu sistemul limfatic al rădăcinii limbii, al inelelor limfatice laringian şi faringian.

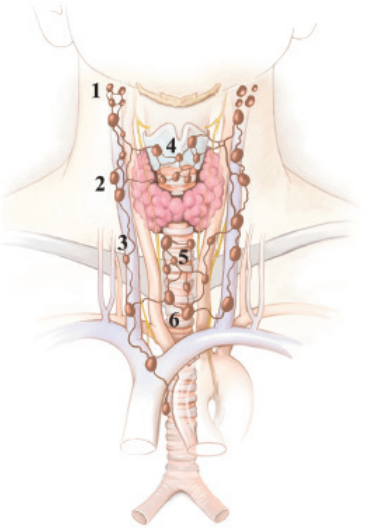


Fig. 21. *Lanţurile limfatice cervicale*

Fiziologia şi funcţiile glandei tiroide

Glanda tiroidă este implicată şi răspunde în mod direct de metabolismul de Iod în organism.

În funcţie de saturaţie cu Iod deosebim monoiodtironină, diiodtironină, triiodtironină (T3) şi tiroxină (T4, tetraiodtironină).

Cei mai importanţi compuşi sunt T3 şi T4, în timp ce T1 şi T2 sunt stadiile iniţiale ale biosintezei.

Hormonul tiroidian specific – tiroxina – este un reglator al proceselor de oxidare intracelulară. A fost descoperit în 1915 de către Kendall, iar în 1952 cercetătorii I. Cross şi A. Pitt-Rivers au descoperit hormonul triiodtironina. Acţiunea acestor hormoni constă în stimularea tuturor tipurilor de metabolism.

Glanda tiroidă conţine 3 tipuri de celule:

„A” – celule de tip folicular – producătoare de tiroxină;

„B” – celule de tip parafolicular (aşa-numitele celule Askinazy sau Hürthle) acumulează serotonina, care reglează funcţia glandei tiroide şi menţine homeostaza în organism;

„C” – celule parafoliculare – producătoare de calcitonină (hormonul care reglează nivelul concentraţiei de calciu în organism.

Lobul anterior al hipofizei reglează funcţia glandei tiroide prin hormonul tireotrop.

Un reglator al funcţiei glandei tiroide este microelementul „I” (iod), insuficienţa căruia stimulează funcţia glandei tiroide, iar surplusul o inhibă.

Activitatea funcţională a glandei tiroide depinde de concentraţia de hormoni tiroidieni în fluxul de sânge.

S-a dovedit că hormonii tiroidieni au impact şi asupra activităţii sistemului nervos central, iar prin acest mecanism se efectuează şi interacţionează cu celelalte organe endocrine: organele sexuale, cortexul suprarenalelor ş.a.

Acest fapt explică incidenţa mai înaltă a afecţiunilor glandei tiroide la femei, în organismul cărora pe parcursul vieţii au loc fluctuaţii fiziologice considerabile (pubertatea, instalarea ciclului menstrual, graviditatea, naşterile, avorturile, climaxul etc.).

Epidemiologia şi etiologia cancerului glandei tiroide

În ultimele decenii au crescut semnificativ indicii morbidităţii prin cancer tiroidian. Această creştere se explică prin majorarea longevităţii, prin ameliorarea diagnosticului precoce, poluarea accentuată a mediului ambiant, în special, cu substanţe radioactive, insuficienţa de Iod în apă, sol. Numărul de cancere tiroidiene primare, înregistrate în Republica Moldova, creşte cu cca 3% la 100 000 de populaţie.

Cancerul tiroidian afectează preponderent femeile, raportul femei/bărbaţi ajunge până la 10:1. Vârsta cea mai vulnerabilă este de 34-45 de ani, dar în ultimii ani a crescut şi incidenta la copii. Conform datelor OMS în ultimii 20 de ani morbiditatea prin cancer tiroidian s-a dublat.

Mortalitatea prin cancer tiroidian constituie 1% din toate decesele prin cancer în aceeaşi perioadă de timp.

Etiologia

În etiologia şi riscul apariţiei cancerelor tiroidiene sunt recunoscute 2 grupuri de factori etiologici: exo- şi endogeni.

Dintre factorii exogeni menţionăm:

- factorul alimentar – deficitul de Iod din alimentaţie;
- deficitul de vit. A şi C, de proteine;
- trauma cronică;
- alimentele guşogene din familia brasicacee ce conţin substanţe de tip profiltiuracil, progotrină, ele au o activitate antitiroidiană stimulând TSH ce duc la creşterea în volum a glandei tiroide. (Varză, ridiche etc.).
- de unele medicamente cum ar fi rezorcina, tireostatice, fenobarbital ş.a.;
- factorul radioactiv exogen din mediu şi iatrogen (iradieri în scop diagnostic sau curativ).

O majorare explozivă a cancerului tiroidian s-a înregistrat după catastrofa la staţia atomică de la Cernobâl. Drept exemplu poate servi incidenţa cancerului tiroidian în Ucraina, unde până la avaria de la Cernobâl indicele constituia 0,6%^{000}, iar după (1991) a constituit 2,1%^{000}.

În R. Moldova s-au majorat indicii morbidităţii prin patologii nodulare tiroidieni de 5 ori, raportul femei/bărbaţi ajungând la 14:1, vârstele cele mai afectate fiind de -30-40-50 de ani.

Creşterea indicilor mortalităţii se explică într-o oarecare măsură şi prin diagnosticul precoce, în special, datorită examenului ecografic, care permite depistarea nodulilor tiroidieni sub 1 mm.

Dintre factorii endogeni menţionăm:

- predispunerea ereditară (antecedente familiale, neoplaziile multiple MEN IIA, MEN IIB);
- tulburări dishormonale în organism (folosirea contraceptivelor, menarhă precoce, prima graviditate precoce, prima graviditate tardivă.

Un loc aparte în etiologia cancerului tiroidian îl ocupă factorul de stres, care poate acţiona în 2-ă moduri: ca factor exogen şi endogen.

Clasificarea tumorilor tiroidiene

Categorie T	**Criterii T**
TX	Tumora primară nu poate fi evaluată
T0	Nu există dovezi ale tumorii primare
T1	Tumoră ≤2 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă
T1a	Tumoră ≤1 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă
T1b	Tumoră >1 cm, dar ≤2 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă
T2	Tumoră >2 cm, dar ≤4 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă
T3	Tumoră >4 cm şi limitată la tiroidă sau extensie extratiroidiană macroscopică invadând doar muşchii infrahioidieni
T3a	Tumoră >4 cm, limitată la tiroidă
T3b	Extensie extratiroidiană macroscopică care invadează doar muşchii infrahioidieni (muşchiul sternohioidian, sternotiroidian, tirohioidian sau cel omohioidian)
T4	Extensie extratiroidiană macroscopică
T4a	Tumoră de orice dimensiune cu extensie extratiroidiană macroscopică care invadează ţesuturile moi subcutanate, laringele, traheea, esofagul sau nervul laringeu recurent
T4b	Tumoră de orice dimensiune cu extensie extratiro idiană macroscopică invadând fascia prevertebrală sau invadând circumferenţial artera carotidă ori vasele mediastinale

Definirea ganglionilor limfatici regionali (N)

Categorie	**Criterii N**
NX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluaţi
N0	Nu există dovezi de metastaze în ganglionii limfatici loco-regionali
NOa	Unul sau mai mulţi ganglioni limfatici benigni confirmaţi citologic sau histologic
NOb	Nu există dovezi radiologice sau clinice de metastaze în ganglionii limfatici loco-regionali

NI	Metastaze în ganglionii regionali
NIa	Metastaze în ganglionii limfatici de la nivelul VI sau VII (pretraheali, paratraheali sau prelaringieni/ delfieni, sau mediastinali superiori). Afectarea poate fi unilaterală sau bilaterală.
Nlb	Metastaze la nivelul ganglionilor limfatici din compartimentul cervical lateral unilateral, bilateral sau controlateral (nivelurile I, II, III, IV sau V) sau la nivelul ganglionilor limfatici retrofaringieni

Definirea metastazelor la distanţă (M)

Categorie M	**Criterii M**
MO	Nu există metastaze la distanţă
Ml	Metastaze la distanţă

GRUPURI AJCC DE STADIU PROGNOSTIC Carcinom diferenţiat

Când vârsta la	**Şi T**	**Şi N ...**	**Şi M**	**Atunci stadiul este**
<55 ani ≥	Oricare T	Oricare N	M0	l
<55 ani	Oricare T	Oricare N	M1	II
≥55 ani	T1	N0/NX	M0	I
≥55 ani	T1	N1	M0	II
≥55 ani	T2	N0/NX	M0	I
≥55 ani	T2	N1	M0	II
≥55 ani	T3a/T3b	Oricare N	M0	II
≥55 ani	T4a	Oricare N	M0	III
≥55 ani	T4b	Oricare N	M0	IVA
≥55 ani	Oricare T	Oricare N	M1	IVB

Carcinom anaplazic

Când T este...	**Şi N este…**	**Şl M este...**	**Atunci stadiul este…**
T1-T3a	N0/NX	MO	IVA
T1-T3a	N1	MO	IVB
T3b	Oricare N	MO	IVB

T4	Oricare N	MO	IVB
Oricare T	Oricare N	Ml	IVC

Stările precanceroase ale glandei tiroide

Cancerul glandei tiroide, la fel ca şi cancerele altor organe se dezvoltă pe un teren pregătit, pe fondul unor procese patologice cu evoluţie lentă. Unele dintre procesele predecesoare iniţial cu evoluţie benignă se pot transforma în anumite condiţii în tumori maligne. Dar evoluţia lor latentă şi de durată maschează debutul malignizării. Din aceste motive cancerul tiroidian, deşi este localizat într-un organ vizibil, adeseori este diagnosticat în stadii avansate.

Din multitudinea de precancere tiroidiene un risc mai mare de malignizare o au următoarele patologii nodulare:

- - adenomul tiroidian;
- - tiroidita autoimună (Hashimoto);
- - guşa toxică nodulară.

Adenomul glandei tiroide este una dintre cele mai răspândite tumori benigne ale glandei tiroide. Adenoamele pot fi foliculare şi papilare. Afectează prevalent femeile (13:1). Se dezvoltă lent, simptomele sunt nesemnificative şi se referă la dereglări ale funcţiei glandei tiroide.

Tiroidita autoimună (struma Hoshimoto)

Struma face parte din grupul de tiroidite cronice. Afectează preponderent femeile după 40 de ani. Glanda se măreşte în volum moderat, se indurează, este indoloră, cu suprafaţa tuberoasă sau netedă. Evoluţia este mai rapidă ca în strumite obişnuite, ţesutul glandei degenerează, ganglionii nu se implică. La momentul actual este nevoie de o abordare activă a acestei probleme şi anume – tratament chirurgical obligatoriu din cauza riscului major de malignizare.

Guşa toxică nodulară

Forma difuză a guşei toxice se dezvoltă în tireotoxicoze, iar cea nodulară – în caz de guşe edemice sau sporadice.

Apare pe fondul deficitului de Iod, rezultând din hipofuncţia glandei. Poate apărea şi în concentraţii normale ale Iodului, dar când acesta nu poate fi asimilat de organism. Guşele endemice şi sporadice, deşi au etiologie diferită, au o clinică şi patogeneză identică.

Clinic guşa toxică se manifestă prin insomnie, oboseală cronică, iritabilitate, tremor ale membrelor superioare şi chiar al întregului corp.

Tratamentul conservativ s-a dovedit ineficient, de aceea în ultimul timp s-a recurs la o tactică activă chirurgicală.

Clinica cancerului tiroidian

Cancerul tiroidian este o maladie unică prin faptul că păstrează funcţia sa. Cancerul tiroidian nu se manifestă la stadii incipiente prin câteva simptome patognomonice sau

specifice acestei boli, el decurge aproape asimptomatic sau pe fondul simptomelor patologiilor cronice de fond.

Malignizarea procesului pretumoral se poate suspecta după următoarele semne:

- creşterea bruscă şi rapidă în volum a glandei;
- apariţia induraţiei şi tuberozităţii;
- fixaţia nodulului tumoral.

Iniţial aceste simptome se referă doar la nodulul tumoral, ulterior se implică tot lobul sau întreaga glandă. Bolnavul acuză la debut doar o stare de disconfort sau senzaţii de compresiune. Starea generală este satisfăcătoare, pacientul nu acuză dureri.

Avansarea procesului tumoral în scurt timp provoacă apariţia unor simptome îngrijorătoare: agravarea stării generale de sănătate, o pierdere bruscă în greutate, astenie accentuată, dispnee, răguşeală, disfagie, dureri în zona plexului humoral şi cervical.

Ca simptome tardive menţionăm dureri accentuate cu iradiere în regiunea occipitală, supraorbitală şi în ureche.

În caz de răspândire a procesului tumoral în mediastin are loc compresia şi deplasarea organelor şi vaselor, situate în mediastin, apare o reţea de vene dilatate, poate apărea asfixia şi eliminări de spută sangvinolentă.

Aşadar, simptomatologia cancerului tiroidian depinde de gradul de avansare a tumorii şi de direcţia de răspândire a acesteia.

Tulburări funcţionale în cancerul tiroidian se întâlnesc rar, ceea ce se explică prin mecanismul compensator puternic de adaptare al tiroidei.

Diagnosticul cancerului tiroidian

Pentru ameliorarea diagnosticului preoperator al cancerului tiroidian în clinica „Chirurgia tumorilor regiunii capului şi gâtului" a Institutului Oncologic din Republica Moldova a fost elaborat un algoritm de diagnostic al patologiilor nodulare ale glandei tiroide, inclusiv şi al cancerului tiroidian.

Acest algoritm constă din:

1. Examenul clinic (anamneza, examenul vizual, palpator al glandei şi al zonelor ganglionare).

Din anamneză aflăm istoricul bolii tratamentul aplicat anterior, acuzele la momentul adresării.

Din acuze cu caracter general fac parte: iritabilitate accentuată, tahicardie, astenie. exoftalm, insomnii, cardialgii, diaree, dismenoree, scăderea capacităţii de muncă.

Din acuzele cu caracter local menţionăm: prezenţa formaţiunii nodulare pe suprafaţa anterioară a gâtului, deglutiţie dificilă, răguşeală sau disfonie.

Aceste simptome se manifestă variat, de la caz la caz.

Vizual se apreciază volumul mărit al glandei, simetria, suprafaţa (tuberoasă, netedă), prezenţa sau lipsa exoftalmului, starea tegumentelor, tremorul etc.

Palpator se determină graniţele tumorii, mobilitatea nodulului sau clasică a glandei, sindromul algic etc. Palpator se pot depista şi ganglionii cervicali modificaţi.

Pentru un diagnostic mai exact se aplică metode de investigaţii speciale, instrumentale.

1. Scintigrafia glandei tiroide, care se bazează pe diferenţa de captare a Iodului radioactiv de către ţesutul normal şi cel tumoral. Zonele „reci" indică prezenţa ţesutului tumoral.
2. Ultrasonografia glandei tiroide se utilizează pe larg, fiind o metodă relativ ieftină şi destul de informativă. Ea permite depistarea nodulilor cu diametru sub 1 cm (microcarcinoame).

Dintre semnele ecografice specifice unor formaţiuni maligne menţionăm: contur neregulat al nodulului, densitate şi ecogenitate diferită a ţesutului normal comparativ cu cel tumoral, prezenţa calcinatelor, integritatea capsulei nodulare şi/sau a celei glandulare, formă asimetrică a glandei.

3. Sonoelastografia este o metodă nouă non-invazivă, care se bazează pe determinarea procesului tumoral după gradul de elasticitate. Elastograma se asociază cu fenomenul Doppler-color:
   - nodul colorat în verde – elastic (SE-1);
   - nodul predominant verde cu incluziuni albastre – elasticitate medie (SE-2);
   - nodul albastru cu mici sectoare verzi – elasticitate redusă (SE-3);
   - nodul complet albastru – nodul dur (SE-4).

SE înseamnă „scorul elasticităţii". SE-4 indică caracterul malign al formaţiunii nodulare.

4. Tomografie computerizată în diagnosticul cancerului glandei tiroide se foloseşte mai puţin şi doar în cazuri mai puţin clare pentru a depista integritatea capsulei atât nodulare, cât şi a întregii glande. Penetrarea capsulei este un semn de răspândire a procesului tumoral.
5. Metoda citologică prin biopsie punctată cu ac subţire la momentul actual este una dintre cele mai informative metode în diagnosticul diferenţial al nodulilor benigni şi maligni şi este recunoscută ca „standardul de aur".

Biopsia prin puncţie aspirativă se poate face atât sub control palpator, cât şi sub cel ecografic.

Sensibilitatea acestei metode variază între 65 şi 98 %, iar specificitatea metodei este de 92%. Precizia metodei nu depinde de dimensiunile tumorii, doar într-o oarecare

măsură – de structura histologică. Mai puţin informativă metoda s-a dovedit a fi în tumorile solide (6-8%).

Biopsia aspirativă poate dezvolta complicaţii: hematoame neînsemnate, dureri în locul prelevării probei, foarte rar se pot dezvolta edeme cu compresia traheii şi dispnee. Foarte rar se pot dezvolta abcese în glandă.

Biopsia aspirativă cu ac fin este folosită şi pentru evaluarea stării ganglionilor cervicali.

În perioada preoperatorie se face evaluarea ganglionilor de la nivelurile II, III, IV şi V, care la ecografie au prezentat semne de suspecţie de malignizare

6. Examenul histopatologic este cel mai informativ, dar este postoperator, cu excepţia cazurilor, când se aplică intraoperator „ex temporaneu" în cazurile diagnosticului dificil.

Examenul histopatologic permite determinarea tipului histopatologic al cancerului tiroidian (folicular, papilar, medular sau carcinom nediferenţiat).

Tratamentul cancerului glandei tiroide

Selectarea unei metode optimale de tratament al cancerului tiroidian prezintă o sarcină dificilă, având în vedere polimorfismul structurii tumorilor, metastazarea rapidă şi masivă, dificultăţile unui diagnostic precoce, problemele discutabile ale tratamentului complex. Deşi în ultimii ani au fost obţinute anumite succese în radioterapie, tratamentul medicamentos şi hormonal al cancerului tiroidian, ca metodă de bază rămâne chirurgia – intervenţiile chirurgicale radicale.

În alegerea variantei optime de intervenţie se ţine cont nu numai de principiul radicalităţii, ci şi de principiul funcţionalităţii.

Tratamentul se planifică strict individual pentru fiecare pacient, reieşind din gradul de răspândire al tumorii, structura histologică, caracterul şi direcţia de răspândire, dar şi de vârsta şi sexul pacientului.

În cadrul tratamentului cancerului tiroidian au fost elaborate 3 tipuri de intervenţie chirurgicală:

1) operaţii tipice;

2) operaţii lărgite;

3) operaţii combinate.

OPERAŢII TIPICE

1. Rezecţia glandei tiroide este indicată în stări pretumorale, adenoame tiroidiene, guşă toxică nodulară, tiroidită autoimună, cancer tiroidian T1N0M0, st. Ia.

Se efectuează în caz de nodul tumoral sub 1 cm în diametru în limitele parenchimului. Constă în excizia lobului afectat cu istmul. În acest tip de operaţie se ţine cont numai de gradul de răspândire locală, indiferent de vârsta şi sexul pacientului. Sunt strict respectate principiile ablastiei şi păstrarea funcţiei glandei şi a nervului recurent.

2. Rezecţia subtotală – este indicată în caz de noduli tumorali mai mari de 1 cm, fără invazia capsulei, T2a-3aN0M0. Constă în rezecţia lobului afectat, istmului şi parţial a lobului neafectat.

3. Rezecţia maximal subtotală – este indicată în tumori 2-4 cm – constă în excizia lobului afectat în bloc cu lobul controlateral şi a istmului. Se păstrează ţesutul glandular sănătos în locul intrării nervului recurent în laringe (cca 3-5 g). Se păstrează glandele paratiroidiene, dacă nu sunt afectate.

În caz dacă procesul tumoral s-a răspândit până în imediata apropiere de glandele paratiroidiene, ele sunt transplantate în muşchiul sterno-cleido-mastoidian.

4. Tiroidectomia – este indicată în caz de afectare a ambilor lobi şi penetrarea capsulei, st. T2b-3bN0M0. Tumoarea de 2-4 cm în dimensiunea cea mai mare în limitele glandei. Se efectuează excizia totală a ambilor lobi şi a istmului, cu păstrarea nervului recurent şi a glandelor paratiroidiene neafectate. În tiroidectomie de asemenea nu se ţine cont de forma histologică a tumorii, de prezenţa sau lipsa metastazelor. Se ţine cont numai de gradul de răspândire în limitele parenchimului glandei. Volumul tiroidectomiei poate fi schimbat intraoperator în caz de necesitate.

5. Operaţii organomenajante miniinvazive. Metoda operaţiilor miniinvazive este o metodă relativ nouă. Are aceleaşi indicaţii ca în celelalte operaţii tipice. Are ca scop micşorarea sindromului algic postoperator, obţinerea unor rezultate cosmetice favorabile, reducerea termenului de spitalizare, sinecostul redus al tratamentului.

Pentru acest tip de operaţii există indicaţii speciale:

- afectarea unui singur lob;
- nodulul tumoral nu trebuie să depăşească volumul de 2,0-2,5 cm;
- lipsa metastazelor regionale;
- fără penetrarea capsulei;
- nu se efectuează la pacienţii cu gâtul scurt.

Incizia pe suprafaţa anterioară a gâtului este de 2,5- maximal 4,5 cm.

Perioada postoperatorie decurge fără complicaţii, pacienţii nu necesită tratament postoperator. Are un mare avantaj cosmetic, în special, pentru femeile tinere.

OPERAŢII LĂRGITE

1. Tiroidectomia lărgită cu excizia ţesuturilor moi cervicale şi a muşchilor adiacenţi (T3aN0M0) (T3aN1M0).

2 tip – cu răspândire minimală în muşchi, în ţesuturile moi, cu implicarea nervului recurent.

Se efectuează extirparea totală a glandei în bloc cu ţesuturile moi cervicale şi muşchii implicaţi şi a ganglionului regional modificat).

OPERAŢII COMBINATE

1. T4N0M0 – sunt indicate în cancere tiroidiene răspândite, tumori de orice dimensiune, cu fixarea capsulei glandulare şi răspândire majoră (în trahee, laringe, esofag). Se efectuează tiroidectomia combinată + rezecţia a 1-3 inele traheale, a cartilajului laringian şi a stratului muscular al esofagului.

2. Sunt indicate în cancere tiroidiene cu răspândire majoră (în trahee, laringe, esofag T4N0M0) şi în cancere cu afectarea capsulei şi metastaze în ganglionii cervicali, paratraheali şi mediastinali - T3N2M0; T4N1M0, orice T, N1-2M0. În focarul primar se efectuează operaţia, reieşind din gradul de răspândire locală a tumorii+evidare ganglionară cervicală sau mediastinală.

Pacienţii după operaţii combinate necesită radio- sau chimioterapie postoperatorie conform indicaţiilor pentru fiecare caz concret.

Tuturor pacienţilor după intervenţiile chirurgicale la glanda tiroidă le este administrat L-Thyroxin în doze necesare, Ca+vit. D, şi sunt la evidenţă la oncologul şi endocrinologul de la locul de trai.

Radioterapia

În cancerul tiroidian radioterapia sub formă de telegamaterapie se foloseşte în perioada preoperatorie în caz de tumori primare răspândite sau în recidive după tratament chirurgical neradical. În blocul ţesuturilor iradiate sunt incluse şi zonele de metastazare regională.

În tratamentul cancerului tiroidian se foloseşte şi radioterapia cu Iod radioactiv (I^{131}), metoda bazată pe capacitatea ţesutului glandelor de a capta radionuclizi (radioterapie metabolică). Această capacitate o posedă adenocarcinomul folicular şi foarte puţin celelalte forme (5-10%). Efectul curativ al acestei metode este de scurtă durată.

Tratamentul medicamentos

Cancerul tiroidian practic nu răspunde la acţiunea citostaticelor, cunoscute la ziua de azi, reacţia pozitivă fiind înregistrată doar în 10-15% cazuri.

Un efect pozitiv neînsemnat a fost înregistrat la combinarea adriamicinei cu cisplatină sau bleomicină.

Chimioterapia la momentul actual este indicată în cancere diferenţiate răspândite, rezistente la hormono- şi radioterapie, în forme anaplazice, în cancere medulare şi nediferenţiate inoperabile.

Complicaţiile în tratamentul cancerului tiroidian

Complicaţiile în tratamentul chirurgical:

a) generale:

- hemoragii;
- hematoame;
- procese inflamatorii în plagă;

b) complicaţii de ordin local:

- traumarea nervului recurent;
- traumarea nervului simpatic cu instalarea sindromului Horner (ptoză, exoftalm, îngustarea pupilei);
- traumarea nervului accesoriu;
- traumarea glandelor paratiroidiene cu instalarea hipoparatiroidismului.

Pronosticul în cancer tiroidian

Factorii, care influenţează pronosticul şi supravieţiurea fără recidive în cancerul tiroidian se împart în 4 grupuri:

1) Factori biologici – potenţialul de invazie tumorală şi metastazare;

2) Factorii demografici – vârsta şi sexul pacienţilor;

3) factorul de timp – perioada de la debutul bolii până la diagnostic;

4) Radicalitatea tratamentului – acest factor este unicul, care stă la dispoziţia medicului. De diagnosticul stabilit corect şi de aplicarea metodei celei mai adecvate şi maximal radicale va depinde, în mare măsură, pronosticul.

Pronosticul depinde şi de tipul histologic al tumorii, de gradul de avansare, de prezenţa metastazelor ş.a.

Bibliografie:

1. Ţîbîrnă Gh. „Ghid clinic de oncologie". Editura „Universul", Chişinău, 2003, 828 p., Capitolul 12.7. Cancerul glandei tiroide, pp. 268-282.
2. Anestiadi Z. „Epidemiologia patologiei tiroidiene în R. Moldova". Materialele Conferinţei ştiinţifice dedicate jubileului de 190 de ani de la fondarea Spitalului Clinic Republican. 20.12. 2007, Artamedica, Ediţie specială.
3. Cebotari A. Ecografia glandei tiroide, paratiroide şi salivare. Editura „Universul", Chişinău, 1996, 231 p.
4. Cernîi A., Iacovleva I., Bogdanscaia N. et al. Aspecte morfologice ale invaziei tumorale. Conferinţa Oncologilor din Moldova. 1995: 58-69.
5. Miron l., Miron I. "Oncologie Clinică" Editura "Egal" 2001, Bacău, 51 – 56p.
6. Ţîbîrnă A., "Cancerul glandei tiroide. Editura "Universul", Chișinău 2017, 170p.
7. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы. Руководство. Изд-во "Питер" Санкт- Петербург, 2005, с.368.
8. Корнев С. В. "Рак щитовидной железы на территориях загрязненных радионуклидами: основные факторы риска". Мед. рад. и радиация безопасности, 2005-50, № 4, с. 43-55.
9. Пачес А. И., Пропп Р. М. "Опухоли головы и шеи" М., 1997, с.379-408.
10. Романчишен А. Ф., Колосюк В. А. "Рак щитовидной железы у беременных". Амбулатор. хирургия, 2004, №3, с.27-29.
11. Melnic B.,Ţîbîrnă Gh., Duca Gh., Cica C. Chimia, Stresul; Tumoarea. Ed. „Universul", 1997.

12. Ghidirim N., „Oncologie clinică”. Curs de prelegeri pentru studenţi şi rezidenţi. Chişinău, 1998, p. 304.
13. Shaha Ashok R., Ferlito Alfio, Rinaldo Alessandra. Thyroid cancer. A unique human neoplasm.//Acta otolaringolog. 2002-122, N3, p.343-347.
14. Thomas D., Friedman S., Lin R. Thyroid stem cells: lessons from normal development and thyroid cancer. Endocr. Relat. Cancer. 2008; 15 (1): 51 – 58.
15. Vasko V., Espinosa A.V., Scouten W. et al. Gene expression and functional evidence of epithelial mesenchimal transition in papillary thyroid carcinoma invasion. Proc. Nate. Acad. Sci. USA. 2007; 104 (8): 2803 – 2808.

2.11. TUMORILE orbitei și ale anexelor

Andrei Țîbîrnă

Tumorile orbitei se întâlnesc relativ rar (4,3%) din toate tumorile. Tumorile oftalmice se împart în trei grupuri:

1. Tumori benigne
2. Tumori maligne
3. Tumori mixte

Afectează toate vârstele, la copii se întâlnesc tumori maligne congenitale la adulți apar în decada a 5-a și a 6-a fără preferință de sex.

Cancerele endoorbitare cuprind tumori de diferită natură, din diferite structuri care intră în componența orbitei precum: pleoapa, globul ocular, regiunea peribulbară și peretele orbitei.

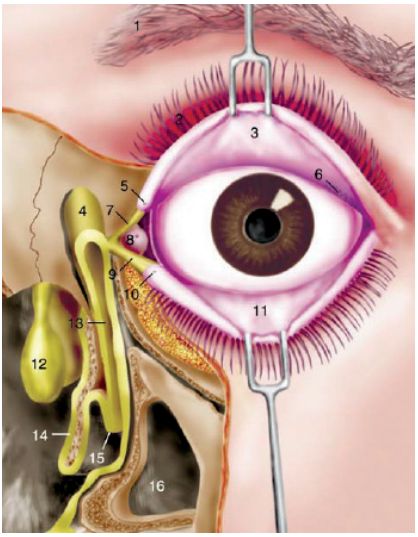


Fig. 22. *Orbita*

1.sprânceană
2. geană
3. pleoapa superioară
4. sacul lacrimal
5. orificiul lacrimal superior
6. orificiul excretor al ductului lacrimal
7. canalul lacrimal superior
8. caruncula lacrimală
9. canalul lacrimal inferior
10. orificiul ductului lacrimal
11. pleoapa inferioară
12. conha nazală medie
13. ductul nazolacrimal
14. conha nazală inferioară
15. plica Hasneri
16. sinusul maxilar

Anatomia: Orbita este o cavitate în formă de con, înconjurată de şapte oase cu un volum de aproximativ de 30 cm. Globul ocular reprezintă aproximativ 7 cm^3 şi este poziţionat central şi anterior în interiorul cavităţii orbitale. Numeroase sisteme anatomice şi ţesuturi periorbitale sunt adunate în orbită sau traversează orbita în jurul globului. Aceste structuri includ nervul optic şi meningele acestuia, glanda lacrimală, muşchii extraoculari, ţesutul conjunctiv, adipos, nervii cranieni şi autonomi şi vasele sangvine. Oricare dintre aceste ţesuturi poate fi locul de origine a tumorilor primare. De asemenea, se pot întâlni şi tumori secundare din structurile adiacente, cum ar fi: sinusurile paranazale,fosele nazale, rinofaringele, precum şi tumorile metastatice din localizările la distanţă.

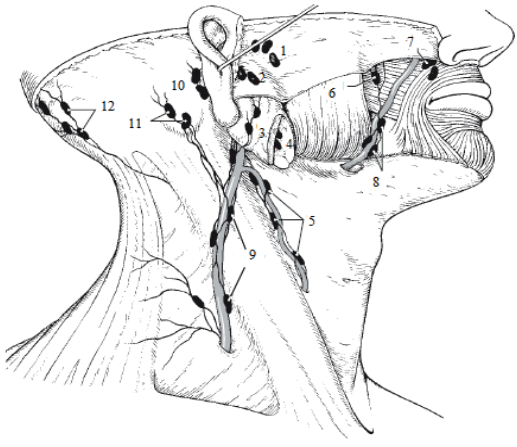
Deşi mul timp s-a considerat că orbita umană ar fi lipsită de vase limfatice ele au fost identificate în spatele septului orbital. La fel, s-a considerat că venele orbitale nu au valve, dar un studiu recent a identificat supape în vena oftalmică; superioară şi în ramurile ei faciale principale, cu valve orientate astfel încât sângele să curgă înapoi către sinusul cavernos.

Ganglioni limfatici regionali

Deşi în spatele septului orbital există vase limfatice difuze foarte limitate şi slab organizate, rolul lor în diseminarea tumorii orbitale rămâne necunoscut. Pentru tumorile orbitale care afectează glanda lacrimală sau care se extind spre pleoape şi conjunctivă, drenajul limfatic se realizează în ganglionii limfatici parotidieni (preauriculari), submandibulari şi cervicali. Pentru tumorile orbitale care se extind până la glanda lacrimală, conjunctivă sau pleoape, diseminarea este posibilă prin acces direct la sistemul de drenaj limfatic facial.

Ganglionii limfatici regionali includ:

- Ganglioni preauriculari (parotidieni)
- Superficiali
- Intraparotidieni
- Ganglioni submandibulari
- Ganglioni cervicali



1.ganglioni limfatici preauriculari
2. ggl parotidieni superficiali
3. ggl parotidieni profunzi
4. ggl intarglandulari
5. ggl anteriori superficiali jugulari
6. ggl buccinatori
7. ggl nazolabiali
8. ggl mandibulari
9. ggl cervicali laterali superficiali
10. ggl infarauriculari
11. ggl retroauriculari (mastoidieni)
12. ggl occipitali

Fig. 23. *Orbita*

Sarcoamele orbitale primare de ţesuturi moi pot prezenta; diferenţiere al ţesutului adipos (liposarcom), muşchi striat (rabdo miosarcom), muşchi neted (leiomiosarcom), ţesut fibroconjunctiv (fibrosarcom), ţesuturi vasculare (angiosarcom, hemangiopericitom) şi nerv periferic (tumoră de teacă de nerv periferic). Diseminarea metastatică dinspre orbită are loc în primul rând prin diseminare hematogenă, dar poate să se răspândească şi prin vase limfatice periorbitale locale, dacă sunt implicate pleoapele, conjunctiva si glanda lacrimală. Aproape orice localizare poate fi afectată de metastaze, dar plămânii reprezintă ţinta principală.

Etiopatogeneză: etiologia cancerului orbitei și anexelor sunt încă necunoscute pe deplin. Unii autori consideră ca drept factori de risc sunt factorii fizici cum ar fi: radiația solară (UV), microtraumele cu părticelele de praf (industria grea), tumori benigne cu un potențial mare de malignizare.

Tumorile globului ocular și anexelor includ următoarele localizări anatomice: pleoapele, conjunctiva, uveea, retina, orbita și glandele lacrimale. Din tumorile pleoapelor se întâlnesc cele epiteliale. Procesele precanceroase sunt destul de rare sub formă de corn cutanat, cheratoză senilă, xeroderma pigmentoasă, boala Bowen, și papilomul (cheratinizat și necheratinizat).

Tumorile benigne clinic se caracterizează prin creștere lentă. Cele mai frecvente din ele sunt papilomul, ce se dezvoltă pe picioruș de culoare surie, și care pot apărea unimomentan în diferite zone ale pleoapei. Papiloma bazocelulară sau denumită ca cheratoză seboreică, apare mai frecvent la pacienții în etate, clinic se aseamănă cu papilomul. Însă baza lui este plată și are tendință spre cheratinizare. În unele tumori poate apărea pigmentarea în procesul evoluției de creștere, ce deseori sunt confundate cu un melanom malign.

Cheratoacantomul – unii autori consideră formațiune ca un precancer, alții atașează formațiunea cu etiologie virotică. Totuși, cheratoacantomul după evoluția sa clinică se aseamănă cu cancer plat pavimentos al pleoapelor. El se prezintă ca o formațiune rotundă de culoare roză, proeminentă, centrul formațiunii se adâncește unde se acumulează mase necrotice.

Trihoepiteliomul – o tumoare ale pleoapelor, histogenetic se caracterizează prin proveniența sa din foliculii piloși. Formele histologice se deosebesc: forma chistoasă, solidă și mixtă. Se localizează mai frecvent în regiunea centrală a pleoapei inferioare, bine conturată, delimitată de țesuturile adiacente, poate conține pigment.

Nevi benigni palpebrali – tumoare rară ce se întâlnește sub mai multe forme: nevul limitrof, intradermal, mixt. Nevusul limitrof apare sub formă de pată pigmentată în regiunea intermarginală al pleoapei. Diseminarea metastatică dinspre orbită are loc în primul rând prin diseminare hematogenă, dar poate să se răspândească şi prin limfaticele periorbitare locale, dacă sunt implicate pleoapele, conjunctiva si glanda lacrimală. Aproape orice localizare poate fi afectată de metastaze, dar plămânii reprezintă ţinta principală. Cel intradermal cu localizarea sa în dermă, duce la modificări ai acesteia: atrofie, proliferări papilomatoase cu semne de cheratinizare. Forma mixtă întrunește ambele forme descrise mai sus. Aceste tipuri de nevusuri prelabează de relieful pielii, au o formă sferică, dimensiunile pot varia de la câțiva milimetri până la câteva centimetri. Pigmentarea poate varia de la apigmentate, slab pigmentată (cafeniu-maro), până la negru.

Tumorile maligne epiteliale palpebrale nu diferă clinic și histologic de tumori cu alte sedii cutanate. Tabloul clinic este dominat cu aspect infiltrativ local și cu destrucție tisulară la nivelul pleoapei.

Carcinom bazocelular palpebral – ce mai frecventă formă, cu evoluție lentă dar pe măsura creșterii tumorale infiltrează țesuturile adânci, conjunctiva, orbita, sinusurile paranazale. Mai frecvent apar în decada a 5-ea și a 7-ea, dar se pot întâlni și la tineri. Clinic deosebim formele: nodulară, ulceroasă, destructivă, sclerozantă. Forma nodulară are un aspect de nodul dur, bine conturat, mobil la palpare. Cea ulceroasă se manifestă prin apariția ulcerației mici, indoloră, cu prelabarea reliefului pielii la periferie ce se mărește treptat în dimensiuni și se acoperă cu crustă. În forma destructivă procesul tumoral afectează precoce pleoapa, rapid se răspândește în țesutul adipos al orbitei ducând la defecte ale pleoapei. Forma sclerozantă inițial se manifestă prin apariția unei cruste gălbui-albicioase, care în timp scurt se sclerozează și se răspândește mai departe.

Cancer plat pavimentos al pleoapelor – mai frecvent apare în regiunea intermarginală al pleoapelor, la graniță cu epidermul și epiteliul al mucoasei. O importanță mare o au stările precanceroase în care se dezvoltă cancerul. Se deosebesc trei forme morfologice de cancer: bine diferențiată cu cheratinizare cel mai frecvent întâlnită, slab diferențiat, și nediferențiat. Clinic, evoluția creșterii cancerului pleoapelor este mai mare decât la bazaliom. Se deosebesc forma nodulară și ulceroasă. Carcinomul plat pavimentos are tendință spre metastazare în ganglionii limfatici regionali auriculari și jugulari profunzi.

Tratamentul: se aplică câteva metode de tratament în dependență de forma histologică, evoluția clinică, dimensiunile și localizarea. Tumorile benigne se tratează în exclusivitate chirurgical prin electrocoagulare, criodistrucție, sau excizia totală a tumorii.

Tumorile conjunctivei

Aceste tumori sunt relativ rare și constituie din carcinoamele spinocelulare. Incidența este crescută la persoane în etate sau la cei ce sunt expuși radiațiilor solare prelungite sau în cazul traumatismelor. În majoritatea cazurilor pacienții se adresează la timp la medicul oftalmolog, din cauza că tumoarea este supusă frecției și irită mucoasa pleoapei, bolnavul acuze la senzații de presiune și lăcrămația ochiului.

Factorii de risc ai bolii sunt expunerea la soare şi ultravioletele B, precum şi pielea deschisă la culoare. Alţi factori de risc includ expunerea la radiaţii, fumatul, infecţia cu virusul Papiloma uman *(human papillomavirus* - HPV), expunerile chimice, imunosupresia şi anumite sindroame (de ex., *Xeroderma pigmentosum).* In ţările dezvoltate, această boală apare mai frecvent la bărbaţi, cu o incidenţă de vârf în a şaptea decadă de viaţă. La momentul diagnosticului, este localizată de obicei la nivelul limbului cornean. De asemenea, carcinomul conjunctival este asociat cu infecţia cu HIV.

Tumorile benigne cel mai des își iau originea din țesuturile epiteliale (papiloma cu formele ei de creștere).

Papiloma după structura morfologică se clasifică în cea cu cheratinizare și necheratinizată. Prima apare în regiunea limbusului sau mucoasa globului ocular și se răspândește spre cornee lată sau spre conjunctivă având o bază lată. Culoarea acestor papiloame este surie-albicioasă. În jurul tumorii se apreciază o reacție vasculară

pronunțată. Deseori papiloma se asociază cu conjunctivita cronică, în rezultat apare macerația și infectarea tumorii. Papiloma fără cheratinizare este bine vascularizată și se prezintă de culoare roșietică. Ele sunt pe picioruș subțire, moale la consistență ușor hemoragizează, rar se malignizează. Din stările precanceroase menționăm leucoplachia, xeroderma pigmentoasă, boala Bowen. Tratamentul tumorilor benigne ale conjunctivei este chirurgical (electroexcizia tumorii, înlăturarea tumorii, criodistrucția). Defectul format se închide cu țesuturi locale, sau prin lambouri migratoare faciale.

Melanomul conjunctival – constituie aproximativ 2% din toate neoplaziile oculare și 5% din toate melanoamele oculare, reprezintă a doua localizare ca frecvență a neoplaziilor primare conjunctivale după carcinomul cu celule scuamoase. Este afectat mai mult rasa caucaziană cu vârsta vulnerabilă de 40 – 60 de ani frecvența mai mare fiind la femei în perioada de menopauză. Melanomul apare fie din nevi benigni, fie din ariile de melanoză preexistente. Melanoamele conjunctivale invazive își au originea cel mai frecvent în conjunctiva bulbară laterală. Clinic, acestea se disting prin culori pigmentate (cafeniu închise) sau amelanotice cu formă: nodulară, difuză sau mixtă; localizarea poate fi: bulbară, palpebrală, cele care afectează plică și canalul lacrimal, numărul leziunilor poate fi unifocale și multifocale. Melanoamele conjunctivale tind să fie hipervascularizate, pot avea ramuri vasculare posterioare care asigură aportul sangvin necesar, pot fi atașate la scleră şi se pot extinde la cornee. Creșterea lor este exofită, bine conturată, cu suprafață netedă, de consistență dură sau semielastică. Melanomul conjunctival poate invada globul ocular, pleoapele, sistemul nazolacrimal, orbita, sinusurile maxilo-faciale şi, rar, sistemul nervos central. Frecvent se determină metastaze regionale, aceştia sunt ganglionii preauriculari (parotidieni), postauriculari, submandibulari si cervicali. Metastazele hematogene la distanță pot apărea în orice localizare anatomică, dar principalele sunt: plămânii, ficatul, creierul și oasele.

Definirea tumorii primare (T) Stadializare clinică (cT)

Categorie cT	**Criterii cT**
TX	Tumora primară nu poate fi evaluată
T0	Nu există dovezi ale tumorii primare
Categorie cT	Criterii cT
T1	Tumoră la nivelul conjunctivei bulbare
Tla	invadează < 1 cadran
Tlb	invadează ≥1 până la <2 cadrane
Tic	invadează ≥2 până la <3 cadrane
Tld	invadează ≥3 cadrane
T2	Tumoră a conjunctivei non-bulbare (forniceală, palpebrală, tarsală) şi tumoră care afectează caruncula lacrimală
T2a	Fără invazia carunculei lacrimale şi ≤1 cadran al conjunctivei non-bulbare afectat
T2b	Fără invazia carunculei lacrimale şi >1 cadran al conjunctivei non-bulbare afectat

T2c	Cu invazia caruoculei lacrimale şi ≤1 cadran al conjunctivei non-bulbare afectat
T2d	Cu invazia carunculei lacrimale şi >1 cadran al conjunctivei non-bulbare afectat
T3	Tumoră de orice dimensiune, cu invazie locală
T3a	Invazie a globului ocular
T3b	Invazie a pleoapei
T3c	Invazie a orbitei
T3d	Invazie a canalului nazolacrimal şi/sau a sacului lacrimal şi/sau a sinusurilor paranazale
T4	Tumoră de orice dimensiune, cu invazie a sistemului nervos central

Definirea ganglionilor limfatici regionali (N)

Categorie N	Criterii N
NX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluaţi
N0	Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
N1	Metastaze în ganglionii limfatici regionali

Definirea metastazelor la distanţă (M)

Categorie M	Criterii M
MO	Fără metastaze la distanţă
Ml	Metastaze la distanţă

Tratamentul este selecționat în funcție de dimensiunea și distribuția locală a melanomului conjunctival. De obicei tumorile nodulare sunt excizate, folosind tehnica ”no tuch” (*nu atinge*) pentru a evita diseminarea tumorală prin instrumentele chirurgicale. Este evitată biopsia incizională sau cu ac subțire a melanoamelor conjunctivale. Deosebim mai multe metode de tratament al melanomului conjunctival: chirurgie; radioterapie; și metoda combinată. Tumoarea ce se răspândește în orbită în termeni scurți se recurge la exenteraţia orbitei, pe când formele local-răspândite se aplică doar excizii locale. Chimioterapia topică (de ex., mitomicină, adriamicina şi interferon alfa), crio-terapia, brahiterapia sau radioterapia cu protoni pot fi utilizate ca tratament adjuvant. Pronosticul este nefavorabil deoarece des sunt înregistrate metastaze regionale și hematogene.

2.12. Cancerele globului ocular

Andrei Țîbîrnă

Cele mai frecvente tumori bulbare sunt melanomul și retinoblastomul.

Melanom uveal: cea mai frecventă tumoare malignă al globului ocular, pot apărea la nivelul irisului, la nivelul corpului ciliar sau al coroidei, ultima fiind cu cea mai frecventă localizare în 85% de cazuri (zona centrală). Vârsta vulnerabilă este în perioada de 50 – 70 ani. Afectează predominant rasa caucaziană şi pe cea hispanică, comparativ cu populaţia africană şi cea asiatică. Tractul uveal reprezintă stratul de mijloc al ochiului, situat, la exterior, între scleră şi retină, şi între ţesuturile analoage neu-roepiteliale, la interior. Tractul uveal este divizat în trei segmente: iris, corp ciliar şi coroidă. Este o structură bine vascularizată, alcătuită din vase sangvine şi stromă. Stroma conţine un număr variabil de melanocite ce îşi eau originea din creasta neurală, care reprezintă punctul de plecare pentru melanoamele uveale. Uveea nu are membrană bazală comparativ cu cea a pielii, care poate fi penetrată; aşadar, melanomul uveal este în contact direct cu vasele sangvine. Pentru că nu există drenaj limfatic standard la nivelul ochiului şi al orbitei, melanoamele uveale produc metastaze aproape exclusiv pe cale hematogenă (hepatic și mai puțin frecvente plămâni, țesuturi subcutanate, oase, și creier).

Ganglioni limfatici regionali

În cazuri rare în care melanomul uveal produce metastaze în ganglionii limfatici regionali, acest lucru se întâmplă după diseminarea extraoculară şi invazia conjunctivei. Ganglionii limfatici regionali afectaţi sunt:

- Preauriculari (parotidieni)
- Submandibulari
- Cervicali

Primele semne melanomului este legat de răspândirea (extensia) și localizarea tumorii. De obicei, timp îndelungat ea decurge asimptomatic. După forme ele se clasifică în două grupe: nodulare și plate. Sunt tumori rotunde, conturul clar delimitat (în formă de ciupercă), culoarea variază de la negru, cafeniu și roz (în dependență de concentrația de pigment). Forma plată a melanomului se caracterizează prin creștere și răspândire difuză, ce afectează globul ocular și formează noduli extrabulbari. Adesea, sunt prezente fenomene necrotice sau inflamatorii ce poate întârzia diagnosticul. Evoluția clinică al melanomului se poate împărți în 4 stadii: I – stadiu ochiul liniștit; II – apariția complicațiilor (glaucoma, procese inflamatorii); III – răspândirea tumorii în afara globului ocular; IV – generalizarea procesului (metastaze la distanță).

Diagnosticul diferențiat este foarte dificil din cauza clinicii asemănătoare cu alte patologii. Totuși medicii oftalmologi-chirurgi diferențiază cu corioretinitom, nevus, retinitoma exudativă, hemoragii subretiniale, glaucomă secundară și multe altele.

Diagnosticul: este măsurat și evaluat în funcție de examinarea clinică, examenul cu lampa cu fantă, oftalmoscopia directă și indirectă (aprecierea creșterii vascularizației

superficiale ale coroidei şi a sclerei, examenul retinei), ecografia. Metodele suplimentare, cum ar fi ecografia segmentului anterior, tomografia în coerenţă optică, examinarea fundului de ochi prin autofluorescenţă, retino-fotografie standard şi cu câmp larg, angiografia cu fluoresceină, CT, tomografia cu emisie de pozitroni *(positron emission tomography* - PET)/CT şi RMN, pot mări acurateţea evaluării, în special în cazurile atipice. Imagistica hepatică şi radiografia toracică sunt recomandate pentru a exclude atât metastazele hepatice, cât şi o tumoră primară non-oculară metastatică la nivelul uveei. Examenul bioptic este dificil de efectuat din cauza unei posibile lezării al globului ocular, tratamentul se începe în absența acestuia. Nu se practică biopsia ganglionului limfatic santinelă.

Clasificarea
Melanoame coroidale şi de corp ciliar

Categorie T	**Criterii T**
T1	Dimensiune tumorală - categoria 1
T1a	Dimensiune tumorală - categoria 1, fără afectarea corpului ciliar şi extensie extraoculară
Tlb	Dimensiune tumorală - categoria 1, cu afectarea corpului ciliar
T1c	Dimensiune tumorală - categoria 1, fără afectarea corpului ciliar, dar cu extensie extraoculară <5 mm în diametrul maxim
Tld	Dimensiune tumorală - categoria 1, cu afectarea corpului ciliar şi extensie extraoculară <5 mm în diametrul maxim
T2	Dimensiune tumorală - categoria 2
T2a	Dimensiune tumorală - categoria 2, fără afectarea corpului ciliar şi extensie extraoculară
T2b	Dimensiune tumorală - categoria 2, cu afectarea corpului ciliar
T2c	Dimensiune tumorală - categoria 2, fără afectarea corpului ciliar, dar cu extensie extraoculară <5 mm în diametrul maxim
T2d	Dimensiune tumorală - categoria 2, cu afectarea corpului ciliar şi extensie extraoculară <5 mm în diametrul maxim
T3	Dimensiune tumorală - categoria 3
T3a	Dimensiune tumorală - categoria 3, fără afectarea corpului ciliar şi extensie extraoculară
T3b	Dimensiune tumorală - categoria 3, cu afectarea corpului ciliar
T3c	Dimensiune tumorală - categoria 3, fără afectarea corpului ciliar, dar cu extensie extraoculară <5 în mm diametrul maxim
T3d	Dimensiune tumorală - categoria 3, cu afectarea corpului ciliar şi extensie extraoculară <5 mm în diametrul maxim
T4	Dimensiune tumorală - categoria 4

T4a	Dimensiune tumorală - categoria 4, fără afectarea corpului ciliar şi extensie extraoculară
T4b	Dimensiune tumorală - categoria 4, cu afectarea corpului ciliar
T4c	Dimensiune tumorală - categoria 4, fără afectarea corpului ciliar, dar cu extensie extraoculară <5 mm în diametrul maxim
T4d	Dimensiune tumorală - categoria 4, cu afectarea corpului ciliar şi extensie extraoculară <5 mm în diametrul maxim
T4e	Tumoră de orice dimensiune cu extensie extraoculară >5 mm în diametrul maxim

Note:

1. în practica clinică, diametrul maxim al tumorii poate fi estimat în diametrul al discului optic (DD; în medie: 1 DD = 1 ,5 mm), iar grosimea tumorii poate fi măsurată în dioptrii (în medie: 2,5 dioptrii = 1 mm), Ecografia şi retinofotografia sunt utilizate pentru a efectua măsurători cu acurateţe mai mare.

Definirea ganglionilor limfatici regionali (N)

Categorie N	**Criterii N**
N1	Metastaze în ganglionii limfatici regionali sau depozite tumorale distincte în orbită
N1a	Metastaze într-unul sau în mai mulţi ganglioni limfatici regionali
N1b	Nu există ganglioni limfatici regionali pozitivi, dar există depozite tumorale distincte în orbită, care nu sunt în adiacenta ochiului

Definirea metastazelor la distanţă (M)

Categorie M	**Criterii M**
M0	Fără metastaze la distanţă în urma clasificării clinice
M1	Metastaze la distanţă
M1a	Diametrul maxim al celei mai mari metastaze este ≤3 ,0 cm
M1b	Diametrul maxim al celei mai mari metastaze este între 3,1 şi 8,0 cm
M1c	Diametrul maxim al celei mai mari metastaze este ≥8,1 cm

GRUPURI AJCC DE STADIU PROGNOSTIC
Melanoame coroidale şi de corp ciliar

Când T este…	Şi N este...	Şi M este...	Atunci stadiul este...
T1a	N0	M0	I
T1b-d	N0	M0	IIA
T2a	N0	M0	IIA
T2b	N0	M0	IIB
T3a	N0	M0	IIB
T2c-d	N0	M0	IIIA
T3b-c	N0	M0	IIIA
T4a	N0	M0	IIIA
T3d	N0	M0	IIIB
T4b-c	N0	M0	IIIB
T4d-e	N0	M0	IIIC
Oricare T	N1	M0	IV
Oricare T	Oricare N	M1a-c	IV

GRAD HISTOLOGIC (G)

G	Definirea G
GX	Gradul nu poate fi evaluat
Gl	Melanom cu celule fusiforme (>90% celule fusiforme)
G2	Melanom cu celule mixte (>10% celule epitelioide şi <90% celule fusiforme)
G3	Melanom cu celule epitelioide (>90% celule epitelioide)

Notă: Ca urmare a lipsei unui consens universal privind ce proporţie de celule epitelioide cataloghează o tumoră ca fiind mixtă sau epitelioidă, în prezent, anumiţi anatomopatologi oftalmologi combină gradele 2 şi 3 (non-fusiforme, adică s-au detectat celule epitelioide) şi le compară cu gradul l (fusiforme, adică nu s-au detectat celule epitelioide).

Există patru tipuri histologice de melanom intraocular

Melanom mixt cu celule epitelioide şi celule fusiforme

Melanom cu celule epitelioide

Melanom cu celule fusiforme, tipul A

Melanom cu celule fusiforme, tipul B

Tratamentul:

Cum s-a menționat în marea majoritate al cazurilor ea se începe fără diagnosticul verificat morfologic. Metoda principală este cea chirurgicală. Tratamentul poate fi în dependență de dimensiunea tumorii și localizarea: fotocoagulare, criodistrucție, diatermocoagulare. În tumorile cu dimensiuni mari se aplică enucleația globului ocular, dacă tumora se extinde extrabulbar – exenterația orbitei. Radioterapia are mai puține indicații din motivul radiorezistenței melanomului. În formele inițiale ale melanomului se practică în unele centre radioterapia de contact (brahiterapia) cu izotopi radioactiv de Co-60; I-125, doza sumară totală fiind de 80-100Gy, în câteva zile. Tratamentele conservatorii sunt contraindicate pe motivul evoluției rapide tumorale, cu invazia precoce a nervului optic, pierderea vederii, situație în care se recomandă enucleație. Pronosticul melanomului malign al coroidei este foarte rezervat supraviețuirea la 5 ani este de 50% și de 35 la 10 ani. El depinde de mai mulți factori: prezența celulelor fusiforme cu creșterea cantității de pigment, dimensiunile tumorii, localizarea, extensia extraoculară, intervalul de timp între debutul clinic și intervenție chirurgicală.

2.13. RETINOBLASTOMUL

Andrei Țîbîrnă

RB este un cancer al copilăriei, care apare la nivelul retinei în curs de dezvoltare (imature). Mai frecvent apare în formă ereditară autosomal dominantă 70-90 % la vârsta de la 6 luni până la 3 ani. Gena RB1 este un supresor tumoral situat pe cromosomul 13 în banda q14 ce codifică o fosfoproteină cu capacitatea de a lega ADN. Proteina RB1 funcționează ca supresoare în activitatea altor gene. Este prima genă supresoare ce predispune puternic la formarea retinoblastomului (în mai mult de 95%). Unii pacienți prezintă și alte sindroame asociate cu deleția parțială al brațului lung al cromosomului 13, și se asociază cu alte anomalii: microcefalie, oase late nazofrontale, microftalmie ptoză etc. RB *trilateral* este un sindrom ce se manifestă clinic prin retinoblastom bilateral (sincron sau metacron) asociat cu tumori embrionare ale SNC intracraniene. În 62% ea este unilaterală și în 38% bilaterală.

Retina este compusă din neuroni şi din celule gliale. Precursorii elementelor neuronale dau naştere retinoblastomului, în timp ce celulele gliale dau naştere astrocitomului. Zona de continuitate dintre retină şi nervul optic permite extinderea directă a celulelor tumorale ale retinoblastomului în nervul optic şi apoi în spaţiul subarahnoidian. Deoarece retina nu are vase limfatice, răspândirea tumorilor retiniene se face fie prin extindere directă în structurile adiacente (corpul vitros, sclera, nervul optic, camera anterioară, orbită şi creier), fie prin metastaze la distanţă pe cale hematogenă (măduva osoasă și oase).

Evoluția clinică a retinoblastomului este caracterizată prin malignitate și creștere rapidă. Simptomul clasic și cel mai frecvent la momentul prezentării este pupila albă *leucoria* (ochi de pisică ce reflectă lumină pe timp de noapte), strabismul.

Tumorile mici apar ca leziuni retiniene albe, cremoase. Alte semne ce pot fi urmărite sunt: reducerea vederii în 40 %, glaucomul secundar, uveita, hemoftalm, midriază, modificări ale irisului și pupilei, atrofia globului ocular. Semnele unei boli avansate sunt: celulita orbitară, mărirea globului ocular, proptoza, hemoragii intraoculară, și afectarea camerei anterioare. Semnele clinice depind de originea tumorii, de extensie și creștere. Deosebim 4 stadii clinice, în funcție de dezvoltare:

- Stadiul precoce (asimptomatic) în acest stadiu boala decurge fără semne clinice și este depistată ocazional de către medicul oftalmolog.
- Stadiul simptomatic – tumoarea avansează prin progresie și poate fi recunoscut prin reflex pupilar albicios, ”prezența ochiului de pisică”.
- Stadiul inflamator și hipertensiv – se manifestă printr-o reacție inflamatorie a segmentului anterior și dezvoltarea glaucomului secundar. Extinderea necrozei poate avea aspecte de endoftalmită, panoftalmită.
- Stadiul de extensie extracelulară metastatică – prezintă tendință de diseminare hematogenă la nivelul măduvei osoase, SNC, oase.

Diagnosticul: retinoblastomului este dificilă în legătură cu evoluția lui clinică, prezența unui număr impunător de ”pseudoblastoame” ce simulează patologia de bază, imposibilitatea de a primi rezultat morfologic preoperator de diagnostic. Un istoric familial de retinoblastom poate da o dovadă puternic sugestivă pentru această maladie. Testele de laborator pentru detectarea mutației genei RB1. Pentru a determina întreaga extensie clinică a bolii, toți copii suspecți de retinoblastom, necesită o examinare clinică completă sub anestezie. Se determină presiunea intraoculară a fiecărui ochi, și se examinează segmentul anterior (cu o lampă cu fantă portabilă sau cu un microscop), cu un oftalmoscop indirect se examinează în detailat fundul ochiului și se vizualizează retina. Angiografia cu fluoresceină este utilă pentru detectarea neovascularizaţiei irisului.

Imagistica: diagnosticul retinoblastomului se bazează pe examinare clinică minuțioasă. Tehnicile imagistice sunt necesare pentru a evalua extensia completă a retinoblastomului, incluzând afectarea nervului optic, a orbitei și a spațiului intracranian. Ecografia poate determina extensia și dimensiunea tumorilor mai mari și relația acestora cu capul nervului optic. Vizualizarea ecografică a nervului optic retrobulbar este posibilă cu un echipament adecvat, dar o rezoluție mai bună adesea se folosește imagistica prin rezonanța magnetică (IRM). Ultima fiind în prezent cea mai precisă și valoroasă metodă pentru stadializarea retinoblastomului preoperator. Totuși se recomandă efectuarea examinării CT cu substanță de contrast, ea poate ajuta la diagnosticarea (preclinică) a îngroșării nervului optic, precum și la invazia tumorii la nivel scleral și extrascleral. Pot fi evidențiate și calcificări intra-tumorale, îngroșarea nervului optic. Este important de diferențiat invazia tumorală a orbitei cu inflamația. Modificările inflamatorii apar ca zone slab definite, cu un semn de înaltă intensitate în țesuturile moi (grăsime orbitală, mușchi, pleoape). Pentru a exclude generalizarea procesului, metode suplimentare aplică scintigrafia osoasă, radiografia cutiei toracice. În cazul în care ganglionii limfatici preauriculari palpabili sunt prezenţi, sugerăm

imagistica regiunilor ganglionare limfatice submandibulare şi cervicale, pentru a încerca detectarea întregii extensii a afectării ganglionilor limfatici. Ganglionii limfatici palpabili necesită biopsie aspirativă cu ac fin sau biopsie deschisă pentru a confirma prezenţa celulelor maligne. Pentru stadializarea histopatologică a metastazelor la distanţă, este necesară analizarea lichidului cefalorahidian şi a măduvei osoase.

Clasificare histopatologică (pTNM) Definirea tumorii primare (pT)

Categorie pT	**Criterii pT**
pTX	Dovezi necunoscute de tumoră intraoculară
pT0	Nu există dovezi ale tumorii intraoculare
pT1	Tumoră intraoculară/Tumori intraoculare fără invazie locală, fără invazie coroidiană focală sau fără afectarea capului nervului optic pre/intralaminar
pT2	Tumoră(i) intraoculară(e) cu invazie locală
pT2a	Invazie coroidiană focală simultană şi afectarea capului nervului optic pre/intralaminar
pT2b	Invazie tumorală în stroma irisului şi/sau în reţeaua trabeculară şi/sau în canalul lui Schlemm
pT3	Tumoră(i) intraoculară(e) cu invazie locală semnificativă
pT3a	Invazie coroidiană masivă (>3 mm în diametrul maxim sau focare multiple de invazie coroidiană focală însumând >3 mm sau orice invazie coroidiană în toată grosimea)
pT3b	Invazie retrolaminară a capului nervului optic, care nu afectează capătul secţionat al nervului optic
pT3c	Orice afectare sclerală parţială în cele două treimi interne
pT3d	Invazie în toată grosimea treimii externe a sclerei şi/ sau invazia în sau în jurul canalelor emisare
pT4	Dovezi ale tumorii extraoculare: tumoră la nivelul capătului secţionat al nervului optic, tumoră în spaţiile meningeale din jurul nervului optic, invazie în toată grosimea sclerei cu invazia episclerei, a ţesutului adipos adiacent, a muşchilor extraoculari, a osului, a conjunctivei sau a pleoapelor

Definirea ganglionilor limfatici regionali (pN)

Categorie pN	**Criterii pN**
pNX	Afectarea ganglionilor limfatici regionali nu poate fi evaluată
pNO	Fără afectarea ganglionilor limfatici regionali
pNl	Afectarea ganglionilor limfatici regionali

Definirea metastazelor la distanţă (M)

Categorie M	Criterii M
cM0	Fără semne sau simptome de metastaze intracraniene sau la distanţă
cM1	Metastază la distanţă fără confirmare microscopică
cM1a	Tumoră(i) care implică orice localizare la distanţă (de ex., măduvă osoasă, ficat) la evaluarea clinică sau radiologică
cM1b	Tumoră ce implică SNC la imagistica radiologică (fără a include retinoblastomul trilateral)
pM1	Metastază la distanţă cu confirmare histopatologică
pM1a	Confirmare histopatologică a tumorii în orice localizare la distanţă (de ex., măduvă osoasă, ficat sau altele)
pM1b	Confirmare histopatologică a tumorii în lichidul cefalorahidian sau în parenchimul SNC

Stadiu histopatologic (pTNM)

Când pT este..	Si N este...	Şi M este...	Şi H este...	Atunci stadiul este…
pT1,pT2,pT3	pNO	cM0	Oricare	I
pT4	pNO	cM0	Oncare	II
Oricare	pNl	cM0	Oricare	III
Oricare	Oricare	cM1 sau pM1	Oricare	IV

Diagnosticul diferențial: în cazul retinoblastomului poate fi efectuat cu: fibroplazie, retinită exudativă, displaziile de retină, hemoftalm, chisturi parazitare, hemoragiile vitreene, uveită, fibroza masivă a corpului vitros etc.

Tratamentul: tratamentul contemporan al retinoblastomului se bazează pe cel chirurgical (enucleația, exenterația orbite), radioterapie și chimioterapie. În stadiile inițiale ale maladiei se dă prioritatea tratamentului conservativ cu aplicarea: chimioterapiei, gamma terapie la distanță, barhiterapie, lazero terapie, fotocoagulare sau criodistrucție. Rolul citostaticelor este incert datorită slabei penetrații la acest nivel. O supraviețuire mai bună sunt obținute la 90 % de pacienți în combinație cu tratament local (chirurgie cu radioterapie). Citostaticele utilizate sunt: ciclofasfamida, doxorubicina, vincristina, cisplatina. Gamma terapia se efectuiază în stadiu III doza sumară totală fiind de 40 Gy. Brahiterapia se utilizează în tumori de dimensiuni mici, sau după radioterapie externă. Izotopii utilizați sunt Co-69; I-125. Totuși, metoda chirurgicală rămâne a fi cea mai radicală. Se aplică enucleația ochiului afectat, sau al ambelor ochi, sau exenterația orbitei la răspândirea tumorii extrabulbare.

Pronosticul: va depinde de gradul de diseminare la nivelul corpului vitros, prezența invaziei corneene și a nervului optic.

Bibliografia

1. Gh. Țîbîrnă ”Ghid clinic de oncologie” Chișinău 2003 p. 647-662.
2. A. Paces ”Опухоли головы и шеи” Москва 2000, p 271, 415.
3. L. Miron I. Miron ”Oncologi clinică” Iași, 2001, p. 1154.
4. Jatin P. Shah, Snehal G. Patel ”Cancer of head and neck” New York 2001 p. 271-288.
5. The AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. Retinoblastoma. In: Edge S, Byrd D, Compton C, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010: 561-568.
6. Rushlow DE, Mol BM, Kennett J Y, et al. Characterisation of retinoblas-tomas without RBI mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. The lancet oncology. Apr 2013; 14 (4): 327-334.
7. Finger PT, Meskin SW, Wisnicki HJ, Albekioni Z, Schneider S. High-frequency ultrasound of anterior segment retinoblastoma. American Journal of ophthalmology. May 2004; 137 (5): 944-946.
8. Kujala E, Damato B, Coupland SE, et al. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent. J Clin Oncol. Aug l 2013;
9. Bagger M, Andersen MT, Andersen KK, Heegaard S, Andersen MK, Kiilgaard JF. The prognostic effect of American Joint Committee on Cancer staging and genetic status in patients with choroidal and ciliary body melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. Jan 2015; 56 (1): 438^144.
10. Lindegaard J, Isager P, Prause JU, Heegaard S. Optic nerve invasion of uveal melanoma. *APMIS.* Jan 2007; 115(1): 1-16.

CAPITOLUL

III

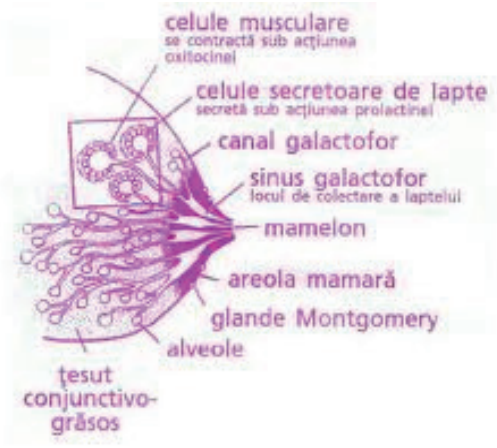
CANCERUL GLANDEI MAMARE

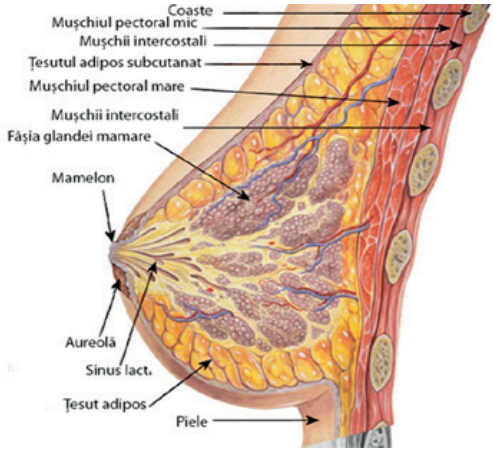
Sofroni Larisa, Bacalîm Lilia, Chilaru Simona, Odobescu Oxana

Informaţia epidemiologică

Cancerul glandei mamare reprezintă cea mai frecventă formă de neoplazie la femei, constituind o problemă majoră cu impact global, cauzat de o morbiditate și mortalitate înaltă. Maladia apare în rezultatul unei proliferări celulare maligne a epiteliului care delimitează ducturile galactofore sau lobulii glandei mamare. Conform datelor statistice oferite de OMS, anual în întreaga lume sunt depistate aproximativ 1,7 milioane cazuri noi de CGM și 627 000 de decese. În SUA, în anul 2018 au fost diagnosticate cu cancer al glandei mamare circa 231 840 de femei în 2018, dintre care, 40 290 au decedat din cauza acestei maladii. Cea mai redusă rată a mortalității se înregistrează în regiunea Asiei de Sud-Est (aproximativ 16 la 100 000), iar rata cea mai ridicată în regiunea Africii de Sud (20 la 100 000). De asemenea, se estimează că una din 9 femei pe parcursul vieţii vor fi afectate de această severă maladie. Cancerul glandei mamare poate afecta și sexul masculin. Raportul dintre bărbați și femei reprezintă 1:150.

În Republica Moldova, se află la evidență circa 10 000 de paciente cu CGM. Conform datelor Cancer Registrului Național (2018) cancerul glandei mamare ocupă primul loc în structura morbidității prin tumori maligne la femei, constituind 10,7% din structura oncologică la populaţia feminină, anual înregistrându-se circa 1 000 cazuri noi. Prevalența cancerul glandei mamare în anul 2018 a constituit 522,5 la 100 mii populație, iar incidența a constituit 61,0%$_{ooo}$ sau 1125 paciente, dintre care în perioada reproductivă au fost înregistrate 241 de paciente, ceea ce constituie 21,4%.





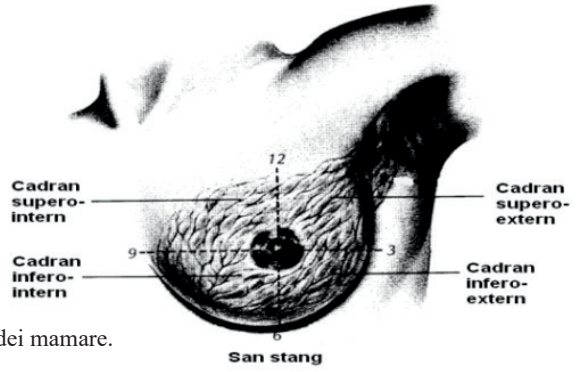
Anatomia glandei mamare

Glanda mamară este situată în regiunea toracică parietală și este limitată superior de coasta a III-a, inferior de coasta a VI-a sau a VII-a, medial de marginea sternului iar lateral de linia axilară anterioară. În profunzime, ajunge până la fascia mușchiului pectoral mare.

Parenchimul mamar este constituit din 10-20 de lobi glandulari (lobus glandulae mammariae). Lobii sunt separați între ei de țesut conjunctiv dens și țesut adipos. La rândul lor, lobii sunt divizați prin intermediul unor septuri conjunctive în lobuli. Lobulii au o formă piramidală, cu vârful spre papilă și baza spre periferie. Fiecare lobul reprezintă o glandă tubulo-acinoasă ramificată, din care produsul de secreție se cumulează într-un canal colector principal denumit ductul lactifer (ductus lactiferous) sau canalul galactofor. Ducturile nu se anastomozează între ele, astfel încât vârful mamelonului este "ciuruit" de acești pori (area cribrosa). Ductul lactifer colectează secrețiile din ducturile interlobulare, iar acestea, la rândul lor, din ducturile intralobulare. Papila mamară, sau mamelonul, reprezintă o proeminență cilindrică sau conică, rotunjită, situată în centrul areolei. Mamelonul are o suprafață neregulată, pe al cărui vârf se deschid 15-25 de ducturi lactifere prin mici orificii. Stroma glandei mamare este formată din țesut conjunctiv și adipos, străbătut de numeroase vase sangvine și limfatice, nervi și o bogată rețea capilară.

Regiunile anatomice:

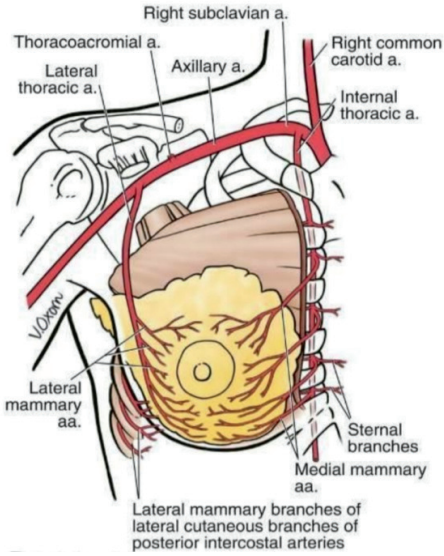
1. Mamelon
2. Cadranul central
3. Cadranul superior medial
4. Cadranul superior lateral
5. Cadranul inferior lateral
6. Cadranul inferior medial
7. Coada axilară – lobul accesoriu al glandei mamare.



Vascularizația și inervația. Arterele provin din artera toracică internă, artera toracică laterală, artera toracică superioară și arterele intercostalele posterioare a celor de a II-a, a III-a și a IV-a coastă. În glanda mamară vasele arteriale posedă o distribuție radială din care cauză şi inciziile se fac întotdeauna radial. Ramurile mamare ale acestora formează o rețea superficială în țesutul adipos premamar și o rețea periacinoasă. Venele pornesc din rețeaua periacinoasă, ajung în rețeaua superficială (foarte vizibilă în timpul lactației), denumită rețeaua Haller. De aici, venele se varsă în vena axilară, în vena toracică internă, în venele superficiale ale gâtului și ale peretelui abdominal anterior. Nervii provin din ramurile supraclaviculare ale plexului cervical, din ramurile toracice ale plexului brahial și din nervii intercostali II, III și IV. Există și o inervație simpatică asigurată de fibre ce se află pe traiectul arterelor. Secreția glandelor este reglată pe cale hormonală.

Limfaticele. Au o importanță deosebită deoarece reprezintă principala cale de răspândire a celulelor neoplazice. Se împart în:

1. Superficiale – colectează limfa din piele, areolă și mamelon.
2. Profunde - colectează limfa de la lobii glandulari și converg spre un colector circumareolar (plexul limfatic Sappey).

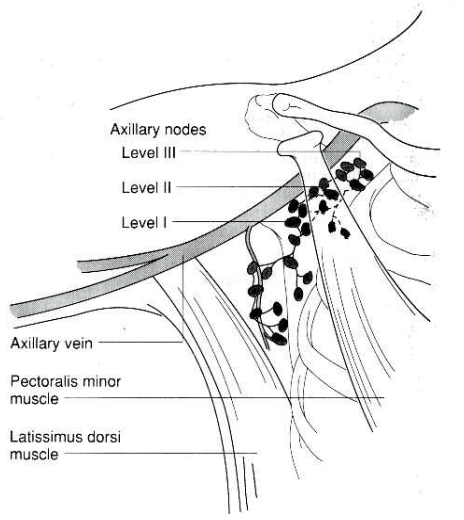


De aici sunt trei direcții de scurgere a limfei: externă (axilară), internă (parasternală) și inferioară (submamară, transpectorală). Calea limfatică principală (75% din fluxul limfatic) a mamelei are direcție *externă*, reprezentată prin 2-3 trunchiuri groase care pleacă de la plexul limfatic areolar, înconjoară marginea inferioară a pectoralului mare (unde se află un ganlion paramamar Sorgius), perforează fascia axilară și ajung în ganglionii axilari. Limfaticele *interne* își au originea din partea internă a glandei, urmează colectoarele limfatice ce însoțesc vasele toracice interne și se revarsă în ganglionii subclaviculari, supraclaviculari sau direct în trunchiul jugular. Limfaticele *inferioare* sau submamare își au originea de pe suprafața profundă a glandei. O parte din ele parcurg de-a lungul aponevrozei mușchiul pectoral și se revarsă în ganglionii axilari. Altele traversează pectoralul mare și merg între acesta și pectoralul mic, revărsându-se în ganglionii subclaviculari. Între marele și micul pectoral se află grupul ganglionar interpectoral (Rotter).

Ganglionii limfatici regionali:

1. **Superficiali:**

a. Axilari



- Nivelul I (zona bazală/inferioară a fosei axilare) include ganglionii limfatici situați lateral de marginea mușchiului pectoral mic;
- Nivelul II (zona medie a fosei axilare) include ganglionii limfatici situați sub mușchiul pectoral mic între marginile laterale și mediale ale acestuia și ganglionii limfatici interpectorali (Rotter);
- Nivelul III (zona apicală) include ganglionii situați medial de mușchiul pectoral mic.

b. Subclaviculari (ipsilaterali)
c. Subscapulari (ipsilaterali)

2. Profunzi:

a. Intramamari (retrosternali) situați în regiunea intercostală (la nivelul coastelor IV-V) la marginea sternului în fascia endotoracică.

Tumorile situate în cadranele laterale se răspândesc de obicei în ganglionii limfatici superficiali, din cadranele mediale – în ganglionii profunzi, iar cu localizare centrală – radial, în toți ganglionii limfatici.

Calea accesorie Gerota reprezintă calea limfatică de afectare a ganglionilor limfatici ai cardiei și a ligamentului falciform.

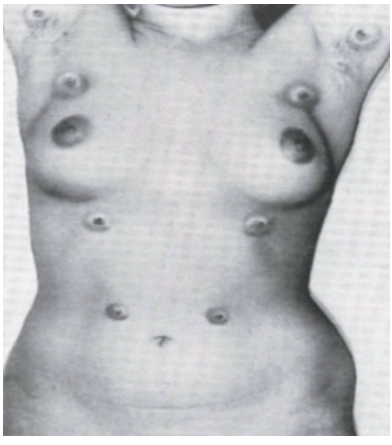
Ganglionul limfatic santinelă – reprezintă primul ganglion care drenează limfa de la nivelul tumorii. Identificarea acestuia permite stabilirea diagnosticului cu precizie referitor la statusul ganglionar, fiind considerat și "oglinda stării ganglionilor limfatici regionali restanți".

Diseminarea (metastazarea) proceselor poate avea loc pe cale sangvină sau/și limfatică. Pe cale sangvină pot fi afectate, practic toate organele, dar cele mai frecvente sunt: sistemul osos, ficatul, ovarele (tumori Krukenberg), plămânii, creierul, pleura (pleurezia sero-hemoragică), splina, etc.

Diseminarea celulelor maligne pe cale limfogenă poate avea loc atât în ganglionii limfatici regionali, cât și în cei la distanță.

Anomalii de dezvoltare ale glandei mamare

Anomalii de număr:



- Amastia (lipsa congenitală a sânului). Țesutul glandular lipsește în întregime. Există numai mamelonul, cu sau fără areolă.
- Atelia. Glanda mamară este în limitele normei dar lipsește mamelonul.
- Politelia – reprezintă mamelon supranumerar, fără glanda adăugătoare.
- Polimastia – reprezintă existența unor sâni supranumerari care pot fi complet dezvoltați, sau pot fi numai rudimente (numai mamelonul) cu sau fără areolă. Mamelele supranumerare se situează în regiunea toracică anterioară, de-a lungul "liniei lactee". La nivelul glandelor supranumerare se pot dezvolta toate afecțiunile sânului normal dezvoltat: infecții, tumori benigne, maligne, etc.

Anomalii de volum:

- Atrofia glandei mamare. Se datorează cel mai des constituției, tulburărilor de creștere și a dezechilibrului hormonal. De obicei este bilaterală.
- Hipertrofia glandei mamare la femei. Se datorează în special tulburărilor hormonale, dar poate fi întâlnită și în unele cazuri de obezitate. Hipertrofia la început e bine suportată, mai târziu pe măsura creșterii sânului aceasta devine dureroasă, mai ales premenstrual.
- Hipertrofia sânului la bărbat (ginecomastia). Această afecțiune poate fi uni- sau bilaterală. Mărirea în volum a glandei mamare, care la bărbat este rudimentară, apare datorită unui dezechilibru hormonal între estrogen si testosteron.

Anomalii de formă:

- Mastoptoza sau prolapsul mamar. Se întâlnește destul de des la femeile obeze, astenice și cu torace hipoplazic. Poate fi de diferite grade, de la ptoză ușoară până la ptoză pronunțată, în care persistă și o hipertrofie pronunțată a glandei.
- Anomaliile de formă ale mamelonului. Acesta poate fi: scurt, ombilicat sau invaginat. Anomalia poate fi primară (congenitală) sau secundară (după o infecție). Retracția unilaterală cu istoric scurt poate fi sugestivă pentru cancerul glandei mamare.

Maladiile benigne și stările precanceroase ale glandei mamare

Aproximativ una din două femei prezintă simptome de existenţă a unei formațiuni la nivelul sânilor. Conform diferitor date, frecvența depistării patologiilor benigne a glandei mamare este mult mai sporită comparativ cu frecvența adresării femeilor la medic cu aceste patologii. Tumorile benigne ale glandei mamare se caracterizează printr-o creștere lentă, expansivă (comprimă țesutul vecin), sunt bine incapsulate, majoritatea sunt rezultatul unor modificări hormonale (hiperestrogenemia, hiperprolactinemia). după excizie recidivează rar, nu invadează țesuturile locale și nu metastazează în alte organe. Tratamentul de bază este cel chirurgical - excizia formațiunilor din sân. Recidivele apar rar, nu invadează țesuturile adiacente și nu metastazează în alte organe.

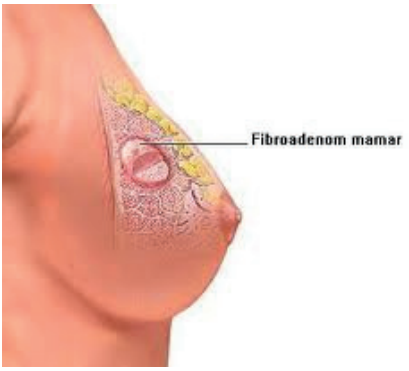
Factorii de risc:

- Regim igieno-dietetic incorect: abuz de grăsimi de origine animalieră, tabagism, abuz de alcool
- Factori profesionali și ecologici: radiații ionizante, ultraviolete, substanțe chimice
- Trauma psihică cronică
- Traumatismele glandei mamare
- Patologiile organelor endocrine (hipofiză, ovare, suprarenale, etc.) sau a organelor participante în metabolismul hormonilor
- Dereglări hormonale (hiperestrogenemia, hiperprolactinemia)

- Întreruperea sarcinii
- Administrarea timp îndelungat și fără indicații medicale a preparatelor hormonale, inclusiv a contraceptivelor
- Factorul ereditar, etc.

Clasificarea după originea tisulară:

1. Conjunctive: lipom, fibrom
2. Fibroepiteliale: adenolipom, fibroadenom, tumora filoidă
3. Epiteliale: adenom, papilom intraductal
4. Heterotopice: hamartom, condrom, osteom, teratom
5. Vasculare: hemangiom



Fibroadenomul – este o tumoră benignă formata din țesut mamar glandular și fibros. Datele statistice relatează că 10% dintre femeile cu vârsta cuprinsă între 15 și 30 de ani sunt predispuse pentru a dezvolta fibroadenoame al glandelor mamare. Acești noduli pot apărea izolat, dar adeseori sunt multipli. Fibroadenoamele mamare pot fi simple - și prezintă un risc foarte mic de a dezvolta cancer la sân (cu aproximativ 1-2% mai mare, decât cel al femeilor care nu suferă de aceste modificări) și pot fi și complexe (acestea având dimensiuni ceva mai mari și tendința să apară la femeile mai în vârstă). Fibroadenoamele complexe prezintă un risc ușor mai crescut de a se transforma malign, decât fibroadenoamele simple.

Cauzele apatiției fibroadenomului mamar sunt necunoscute. Acesta pare a fi influențat de estrogen, în deosebi de hiperestrogenemie, deoarece apare cel mai frecvent la femeile aflate în premenopauză sau gravide, precum și la femeile care sunt în post-menopauză și urmează terapie hormonală de substituție. Cele mai multe fibroadenoame apar în timpul perioadei fertile, cu ciclu menstrual prezent, atunci când nivelul hormonal se schimbă.

Simptomele clinice ale fibroadenomului:

Este o formațiune cu contur rotund sau oval, neted și mobil. Aceste tumori pot fi sensibile la palpație, chiar în perioada premenstruală, atunci când se pot congestiona din cauza schimbărilor hormonale. Dimensiunile fibroadenomului variază de la 1,0 la 5,0 cm, dar poate ajunge până la 15 cm.

La mamografie, fibroadenoamele apar ca o masă netedă, rotundă sau ovală, foarte bine delimitată. Uneori sunt însoțite de calcificări grosiere.

La ecografia mamară fibroadenomul reprezintă o formațiune cu un contur bine definit, omogenă, rotundă sau ovală, unele ușor vascularizate.

Microscopic se disting trei forme histologice ale maladiei:

- Forma pericanaliculară
- Forma intracanaliculară (stroma fibroasă este abundentă şi comprimă ducturile, creând aspectul de "coarne de cerb")
- Forma mixtă.

Tratamentul fibroadenomului

Poate varia în funcție de tipul histologic, dimensiuni, numărul tumorilor etc. În cazul în care fibroadenomul este mic, nedureros și își păstrează aceeași dimensiune, nu este nevoie de un tratament suplimentar. Cu toate acestea, este recomandată ecografia mamară periodică, pentru ca fibroadenomul să fie ținut sub supraveghere. În cazul în care fibroadenomul are mai mult de 1,0 cm, este dureros, prezintă creștere sau rezultatul biopsiei prezintă cel puțin celule epitelial glandulare cu proliferație, este recomandat tratamentul chirurgical – rezecția sectorală a glandei mamare respective.

Tumora filoidă (tumor Phyllodes)

Reprezintă leziuni fibroepiteliale, asemănătoare morfologic cu fibroadenomul intracanalicular, dar caracterizate printr-o celularitate mai densă a componentei conjunctive cu evoluție în general benignă. Tumorile filoide se întâlnesc mai frecvent la femeile cuprinse între vârsta de 35-50 de ani, iar la adolescente se depistează în 0,4 % din cazuri.

Particularitățile clinice ale tumorilor filoide:

Aceste tumori sunt hormonal-dependente și au origine multicentrică. Tulburările hormonale survenite la menopauză pot determina **dezvoltarea tumorii, sau pot declanșa o proliferare accentuată în cazul unei tumori latente cu o transformare sarcomatoasă.** Tumorul filoid se manifestă clinic ca o formațiune tumorală neomogenă, densă, mobilă, cu contururi clare, caracter polilobular dar cu proliferare rapidă (câteva săptămâni). Tumora poate atinge dimensiuni destul de mari (până la 20 cm) și poate provoca schimbări cutanate cu proieminența venelor. Dimensiuniile mari ale tumorii duc la hiperextensia pielii cu deteriorarea ducturilor, care pot fi cauza eliminărilor hemoragice din mamelon. Deseori se observă asimetria mamelonului. Ganglionii limfatici regionali sunt de dimensiuni şi consistenţă normală. Recidivele locale sunt frecvente (10-30%). Metastazele la distanță sunt rare (<10%). Recidivele au risc de malignizare mai mare, decât tumorile primare.

Extrem de rar în tumorile filoide pot fi detectate focare de cancer non-invaziv (in situ) sau focare de cancer ductal invaziv sau cancer lobular.

Clasificare tumorilor filoide:

- Benigne (75%)
- Borderline (16%)
- Maligne (9%)

Diagnostic tumorilor filoide:

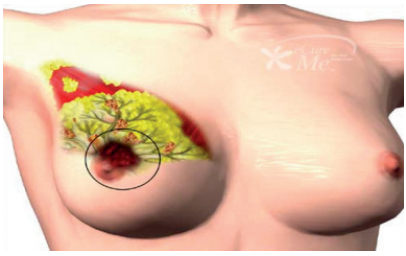
- Examenul clinic al glandelor mamare
- Explorări imagistice: ecografie, mamografie, RMN
- Puncție cu ac fin sau biopsie - pentru precizarea tipului histopatologic al tumorii

Tratamentul tumorilor filoide:

Datorită faptului că tumora filoidă progresează rapid și se poate transforma într-una malignă, ea poate fi tratată doar chirurgical.

Papilomul intraductal (chistadenopapilomul)

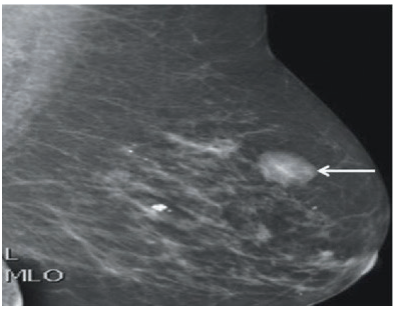
Caracteristici:



Papilomul intraductal (chistadenopapilom, „glanda mamară sângerândă") este o leziune precanceroasă de tip papilar, care este localizată în ducturile glandei mamare. Maladia se poate depista la orice vârstă, atât la femeile tinere, cât și la cele după 50 - 60 de ani.

În 50% din cazuri papilomul intraductal se poate manifesta printr-un singur simptom - prezența eliminărilor de culoare transparentă, galben-verzui sau maronii din mamelonul afectat.

Cauzele apariției:



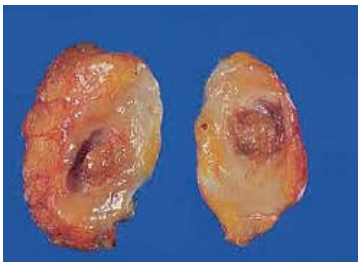
Papiloamele intraductale pot apărea ca urmare a dezechilibrului hormonal. Orice dereglare hormonală (disfuncția ovarelor, miomul uterin, avortul, obezitatea, stresul, etc.) poate provoca atât apariția, cât și creșterea tumorii.

Un alt motiv pentru dezvoltarea acestei patologii este maladia fibrochistică difuză sau nodulară, patologie în care se dilată ducturile galactofore ale glandei mamare și apar premise favorabile pentru creșteri papilare.

Diagnosticul papilomului intraductal

Examinarea clinică minuțioasă poate să determine prezența eliminărilor din mamelonul afectat, și deseori, chiar și prezența unei mici formațiuni în glanda mamară. Pentru a exclude caracterul malign al tumorii, este necesar de a efectua examen citologic

prin frotiu-amprentă din eliminările din mamelon. În plus, pot fi utilizate examene instrumentale suplimentare: ecografie, ductografie, mamografie, precum și imagistică prin rezonanță magnetică.



Tratamentul papilomului intraductal:

Ținând cont de faptul, că această maladie aparține grupului de leziuni precanceroase ale sânului se efectuează obligator tratamentul chirurgical. De regulă, pentru a avea acces la ductul afectat de papilom, se practică incizia în jurul areolei (paraareolară). În timpul operației, țesutul afectat este înlăturat și trimis la analiza morfopatologică de urgență. În cazul papilomului intraductal malign, se efectuiază mastectomia radicală.

Lipomul mamar

Caracteristici:

Lipomul este o formațiune tumorală unică sau multiplă, formată din țesut adipos, ce poate aparea pe diverse zone ale corpului, inclusiv în glanda mamară.

Cauza apariției:

Cauza apariției lipomului în glandele mamare nu este stabilită. Principala ipoteză a fost aceea a teoriei Wen (lipomul se formează din cauza dereglării funcției glandelor sebacee). Dar nu există dovezi clinice pentru acest lucru. Totuși, există doar câțiva factori care măresc probabilitatea apariției acestei boli: predispoziția genetică (ereditate), dezechilibru hormonal, traume, hematoame, intervenții chirurgicale, dereglări ale proceselor de metabolizare a grăsimilor, imunosupresie, fumat, stres, etc.

Simptome clinice:

În glandele mamare lipoamele pot fi situate superficial sau profund, dar majoritatea sunt superficiale. De regulă, sunt mici, dar pot avea și mai mult de 5 cm în diametru. Pot crește în timp. Uneori, lipoamele pot fi dureroase când comprimă pe terminațiunile nervoase din apropiere sau dacă au în structura lor multe vase sangvine. Aspectul lipomului este gălbui, înconjurat într-o membrană subțire și transparentă ca o capsulă de protecție. Există și situații în care capsula lipsește, iar forma este ușor neregulată.

Diagnosticul lipomului:

Diagnosticul se stabilește în rezultatul examenului clinic al glandelor mamare. Se determină localizarea tumorii, consistența și dimensiunile acesteia. În cazurile când tumora este de mari dimensiuni, se indică efectuarea mamografiei sau a unui RMN pentru a determina posibila compresiune sau aderență la vase și nervi.

Tratamentul lipomului:

De obicei, tratamentul nu este necesar pentru un lipom de dimensiuni mici. Cu toate acestea, dacă lipomul prezintă semne de creștere sau este dureros, medicul poate recomanda îndepartarea acestuia pe cale chirurgicală.

Hamartomul glandei mamare

Reprezintă o patologie foarte rară, care prezintă o aglomeraţie de ţesut fibros chiar şi cartilaginos, de origine benignă. Prezintă un viciu de dezvoltare.

Caracteristici:

- apare în perioada embrionară
- o perioadă îndelungată se poate manifesta fără modificări clinice
- mai frecvent este diagnosticat la persoanele cu vârsta peste 30 de ani
- are o creștere lentă în dimensiuni
- se malignizează destul de rar

Tratamentul este chirurgical, se efectuiază rezecție sectorală a glandei mamare cu analiză morfopatologică de urgență a materialului înlăturat.

Lipogranulomul glandei mamare

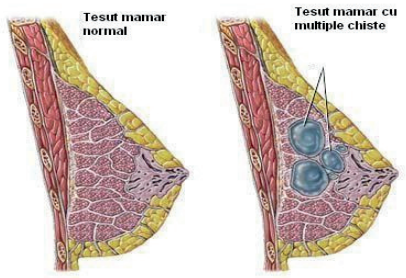
Se caracterizează prin formarea de procese inflamatorii aseptice, chisturi și focare de necroză a lipocitelor. Lipogranuloamele se disting prin tipul de structură - difuz și nodular.

Caracteristici :

- cauza patologiei poate fi trauma, scăderea bruscă a greutății corporale, expunerea la radiații și altele.
- Mai frecvent această patologie apare la femeile cu macromastie, decât la femeile cu sânii mici.
- factorii traumatici includ vânătăi, manipulări medicale, leziuni ale sportivilor și multe altele. În unele cazuri, radioterapia conduce la formarea lipogranulomului.

Tratamentul este chirurgical. Se efectuiază rezecție sectorală a glandei mamare cu analiză morfopatologică de urgență.

Leziuni displazice ale glandei mamare



Maladia fibrochistică (boala Reclus) – reprezintă displazia ţesutului glandular mamar, manifestată prin proliferarea şi displazia tuturor componentelor morfologice ale glandei mamare: ţesutul glandular, ţesutul fibros peri- şi intralobular şi mioepiteliul. Reprezintă cea mai frecventă stare precanceroasă a sânului**.** Apare frecvent în jurul vârstei de 30 ani pe fond de dereglări hormonale (hiperfoliculinemie, hipertiroidie, hipofuncții genitale sau tiroidiene)**.**

Formele clinice:

- *forma difuză* **-** se caracterizează prin induraţii difuze dureroase în glandele mamare, deseori, bilateral. Pacientele acuză dureri, disconfort, mărirea în volum a sânilor, eliminări din mamelon. Pot apărea eliminări din mamelon de culoare transparentă sau pal-verzuie. De obicei, aceste simptome apar cu 7-10 zile înaintea menstruaţiei şi dispar după terminarea acesteia.

Tratamentul formei difuze a maladiei fibrochistice este etiopatigenetic. Un rol primordial îl are înlăturarea cauzei care a provocat aceste schimbări în glandele mamare.

- *forma nodulară* – se caracterizează prin apariția unei sau a câtorva formaţiuni dur-elastice de diverse dimensiuni în glandele mamare. Formațiunile au hotare incerte, sunt mobile, la palpare uneori dolore. Ganglionii limfatici regionali nu-s măriți.
- *forma mixtă* include manifestările formelor difuze şi nodulare, care *provoacă disconfort sau dureri locale, în special, în perioada premenstruală.* Formațiunile pot avea diferite mărimi (de la câțiva mm până la 2-3 cm) diseminate sau grupate, uni- sau bilaterale, mobile, uşor dureroase, ce se majorează în perioada premenstruală.

Tratamentul depinde de dimensiunile formațiunilor apărute. Poate fi conservativ sau chirurugical (rezecție sectorală a glandei mamare cu analiză morfopatologică de urgență) în dependență de evoluția și dimensiunile formațiunii. În ambele cazuri se asociază tratamentul etiopatogenetic cu scopul corecției dereglărilor hormonale definite de patologiile concomitente ale organismului.

Chistul solitar al glandei mamare

Reprezintă o formă localizată a maladiei fibrochistice. Apare frecvent în perioada preclimacterică.

Caracteristici:

Palpator - o tumoră rotundă, mobilă, bine delimitată, sensibilă la palpare.

Tratamentul **-** conservativ (monitorizare) sau chirurugical (rezecție sectorală cu analiză histopatologică de urgență) în dependență de evoluția și dimensiunile formațiunii.

Ginecomastia

Ginecomastia – afecțiunea care constă în dezvoltarea excesivă a țesutului mamar la bărbați, ca urmare a unui dezechilibru hormonal între estrogen și testosteron. Ginecomastia poate afecta unul sau ambii sâni.

Tipurile de ginecomastie

Ginecomastia fiziologică - este tranzitorie și poate să apară:

- la nou-născut (datorită estrogenului matern)
- la pubertate - la circa 50% dintre băieți

- după vârsta de 60 de ani, când scade nivelul testosteronului prin involuție testiculară și crește nivelul estrogenului (produs de țesutul adipos în exces)

Ginecomastia indusă medicamentos – este provocată de administrarea unor medicamente care în mod direct sau indirect modifică echilibrul estrogen-testosteron:

- medicația psihotropă folosită în afecțiuni psihice
- steroizi, medicamente cu fitoestrogeni din plante
- droguri recreaționale - marijuana, amfetamina, heroina, metadona
- medicație antisecretorie gastrică - Cimetidina, Omeprazol
- medicație cardiologică și antihipertensivă - Nifedipin, Verapamil, Digoxin, Captopril, Enalapril
- medicație pentru adenomul de prostată

Ginecomastia secundară altor afecțiuni:

- tumori testiculare sau adrenale ce produc exces de estrogeni
- leziuni testiculare (bacteriene, virale, traumatice)
- hipertiroidism
- ciroza hepatică, hepatite cronice
- insuficiența cardiacă
- mutații genetice familiale sau spontane

Ginecomastia idiopatică – ginecomastia pentru care nu a fost identificată o cauză

Metodele de diagnostic :

- *Anamneza* – are drept scop identificarea afecțiunilor asociate, a medicației administrate.
- *Examen clinic* - centrat pe diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni ale glandei mamare, dar și pe identificarea maladiilor asociate cu ginecomastia (tumori testiculare, ciroza, patologia cardiac, renală, etc.).
- *Explorări imagistice* - ecografia și mamografia (după indicații).
- *Examenul de laborator* - determinarea nivelului de estrogen sangvin, testosteron, LH, beta-HCG, prolactina, TSH.
- *La necesitate*:
- tomografie computerizată
- imagistică prin rezonanță magnetică
- biopsie de țesut glandular

Tratamentul ginecomastiei:

Tratamentul ginecomastiei nu este întotdeauna necesar, deoarece ginecomastia tranzitorie, cum ar fi cea ce apare în timpul pubertății se rezolvă în general singură, fără tratament, în decurs de câțiva ani. Dacă medicamentele sunt cauza apariției ginecomastiei, anularea medicamentului în cauză poate fi eficientă în reducerea ginecomastiei. Tratamentul oricăror afecțiuni medicale subiacente este, de asemenea, important în rezoluția ginecomastiei.

Dacă ginecomastia este persisitentă și asociată cu durere sau cu afectare psihologică și dacă pacientul dorește să urmeze tratament sunt disponibile atât opțiuni farmacologice, cât și chirurgicale. Se consideră că farmacoterapia este mai eficientă dacă este pusă în aplicare mai devreme, înainte ca țesutul fibros să înlocuiască țesutul glandular, în timp ce intervenția chirugicală poate fi efectuată în orice moment.

În general, tratamentul ginecomastiei poate fi conservativ și chirurgical. Se pune accent pe identificarea cauzei care a produs dezechilibrul hormonal și după posibilitate, lichidarea acesteia. În formele difuze ale ginecomastiei se prescrie tratament etiopatogenetic și supravegherea pacientului până la dispariția simptomelor. În formele localizate ale ginecomastiei se recomandă intervenția chirurgicală - amputarea subareolară a glandei mamare afectate, cu păstrarea areolei mamare și a mamelonului.

În ginecomastia caracteristică perioadei pubertății se recomandă supravegherea persoanei în cauză**.** Dacă țesutul glandular atinge dimensiuni mari, care incomodează pacientul și persistă și după pubertate, se recomandă intervenție chirurgicală - amputarea subareolară a glandei mamare.

În ginecomastia indusă medicamentos se anulează sau se **înlocuiește medicația prescrisă** cu alte preparate, care nu produc dereglări hormonale severe în organism. Ameliorarea simptomelor clinice provocate medicamentos are loc după o lună după întreruperea medicației.

În cazul ginecomastiei induse de tumori secretante de hormoni (tumori testiculare sau de suprarenală) **–** ablația tumorilor este tratamentul de primă intenție. Dacă simptomele ginecomastiei persistă, este indicat tratamentul chirurgical – amputația subareolară a glandei mamare respective.

În ginecomastia idiopatică persistentă este indicat tratamentul hormonal cu medicație antiestrogenică de tipul Clomifen, Tamoxifen. Medicația administrată trebuie urmată sub supravegherea medicului endocrinolog.

Maladia Mondor a glandei mamare – reprezintă inflamația venelor superficiale ale porțiunii toracice laterale și a cadranelor laterale ale glandei mamare. Se caracterizează prin mastodenie (dureri în glanda mamară) laterală cu iradiere în fosa axilară, însoțită de hiperimie locală. Diagnosticul diferențial se efectuează cu forma infiltrativ-edematoasă al glandei mamare.

Riscul malignizării tumorilor benigne şi a stărilor precanceroase

- ✓ Papilomul intraductal – 7-30% cazuri;
- ✓ Adenomul şi fibroadenomul – cazuistic;
- ✓ Tumorul filoid – până la 1/3 din cazuri;
- ✓ Forma difuză a MFC – 2,5%-5% cazuri;
- ✓ Forma nodulară a MFC – 5%-7% cazuri;
- ✓ Chistadenopapilomul – până la 15% cazuri;
- ✓ Hamartomul – cazuistic;
- ✓ Genicomastia cu manifestări de maladie fibrochistică – 5%-7% cazuri.

Cancerul glandei mamare

Etiologie

Cancerul glandei mamare reprezintă o boală hormonal-dependentă. La femeile cu ovare nefuncționale, care nu au primit niciodată tratament hormonal de substituție, cancerul glandei mamare apare foarte rar. Factorii cu un impact major în incidența cancerului mamar sunt:

I. Factorii funcţiei reproductive:

1. Funcţia menstruală:

- *menarhă precoce* (mai devreme de 12 ani). Femeile care au menarha la 16 ani au un risc mai mic cu 50-60% de a dezvolta cancer în timpul vieții, comparativ cu femeile care au menarha la 12 ani.
- *menopauză tardivă* (mai târziu de 55 de ani). Menopauza ce apare cu 10 ani înainte de vârsta medie (52 ani), fie că se produce natural, fie că este indusă chirurgical, reduce riscul apariției cancerului cu circa 35%.
- *ciclul menstrual neregulat*. Durata ciclului menstrual – în special, în perioada până la prima naștere – este o componentă substanțială a riscului total de apariție a cancerului glandei mamare.

2. Funcţia de reproducere:

- *nuliparitatea. Femeile ce devin însărcinate în jurul vârstei de 18 ani au un risc de numai 30-40% de a dezvolta cancerul glandei mamare în timpul vieții comparativ cu femeile nulipare.*
- *vârsta de naștere a primului copil. Nașterea primului copil după 30 de ani pr*ezintă un risc sporit de dezvoltare a cancerului glandei mamare.

II. Factorii funcţiei de lactaţie:

Cancerul glandei mamare apare mai frecvent la femeile care nu alăptează copiii sau îi alăptează pe o perioadă scurtă. În consecință are loc dereglarea nivelului prolactinei, progesteronului, estrogenilor, glucocorticoizilor şi a hormonului de creştere.

III. Factorii funcţei genitale:

- *avorturile* – produc dereglări hormonale ireversibile, ce influenţează asupra glandelor mamare, ovarelor, glandei tiroide, endometriului, etc.

Toți acești factori contribuie la proliferarea ţesutului glandular mamar și hiperstimularea estrogenică.

IV. Factorii exogeni sunt reprezentaţi de:

1. ***Agenţi fizici*** - radiaţiile ionizante, ultraviolete, traumatismele (acute sau cronice) ale cancerul glandelor mamare.

   *Radiaţia***.** Câmpul magnetic, acţiunea substanţelor şi surselor radioactive contribuie la afectarea genomului celular, ce provoacă apariția proceselor neoplazice.

   Trauma psihică acută şi cronică contribuie la dereglări severe hormonale şi imune, ce măresc riscul apariției a cancerului glandei mamare.

   Trauma fizică a glandei mamare scade cantitatea IgA pe membrana celulei glandulare, micşorând imunitatea tisulară anticanceroasă.

2. ***Agenţi chimici*** - fumatul, alcoolul, poluarea aerului, apei, solului, alimentaţia.

   Fumatul **–** tutunul conține peste 4 000 de substanţe toxice, inclusiv, cancerigene.

   Abuzul de alcool afectează ficatul, diminuând funcţia metabolică şi de eliminare a hormonilor.

   Alimentaţia. Dieta bogată în grăsimi, proteine şi dulciuri rafinate îmbogăţite cu substanţe chimice provenite din prelucrarea cu pesticide şi preparate hormonale. De asemenea, grăsimile de origine animalieră conţin o cantitate sporită de colesterol, ce reprezintă o sursă suplimentară de hormoni steroizi.

Administrarea preparatelor hormonale timp îndelungat fără prescripția medicului. Cele mai credibile metaanalize pentru contraceptivele orale administrate fără indicațiile medicului ginecolog, sugerează faptul că acestea cresc riscul apariției cancerul glandei mamare.

V. Factorii endogeni sunt reprezentaţi de:

1. Factorul genetic. Circa 10% din cancerulele glandei mamare sunt în legătură directă cu o mutație în linia celulelor germinative. Primele mutații identificate au fost cele ce afectează linia germinativă a genei supresoare tumorale ***p53*****.** Boala determinată de aceste mutații – denumită sindromul Li-Fraumeni – duce la o incidență crescută a cancerul glandei mamare, sarcomului osteogenic și a altor formațiuni maligne. Numeroase studii științifice au demonstrat, că mutațiile în genele BRCA1 și BRCA2, care afectează linia germinală, sunt responsabile de marea majoritate a cancerelor ereditare de sân și ovar. BRCA1 (localizată la nivelul cromozomului 17q21) și BRCA2 (situata pe cromozomul 13q12-q13) sunt gene supresoare ale tumorilor care

codifică proteine cu rol în procesele de reparare a ADN-ului. Au fost comunicate peste 1200 mutații ale genei BRCA1 și peste 1300 mutații ale genei BRCA2. Femeile care moștenesc o alelă mutantă a acestei gene de la un părinte (oricare ar fi acesta) au un risc de a se îmbolnăvi de 85-90% pe parcursul vieții, și de asemenea, un risc de 33% de a dezvolta cancer ovarian. Bărbații purtători ai unei alele mutante au o incidență crescută a cancerului prostatic.

2. Fac*torul ereditar*. Prezenţa unui risc crescut la descendentele unor mame cu cancer al glandei mamare (risc de 2 ori mai mare, mai ales când cancerul a fost bilateral); de asemenea, există un risc crescut dacă în familie sunt mai multe rude de gradul 1 şi 2 cu cancer al glandei mamare.

3. Patologiile organelor sistemului genital - miomul uterin, endometrioza, polichistoza ovariană, procesele inflamatorii ale ovarelor, cărora le este caracteristică dereglarea nivelului hormonal.

4. Antecedente de afecţiuni benigne şi stări precanceroase ale glandei mamare

- Tumorile benigne (fibroadenomul, adenomul, tumorul filoid)
- MFC formele neproliferative – majorează riscul de 3-5 ori, decât la femeile care nu prezintă această patologie.
- MFC formele proliferative, cu evolutie rapidă - riscul de aparitie a cancerului este de aproximativ de 30 de ori mai mare, decat la populaţia sănătoasă.

VI. Factorii endocrino-metabolici definiţi de patologiile concomitente

Obezitatea. Obezitatea măreşte riscul cancerului mamar de 3 ori. În ţesutul adipos periferic se petrece aromatizarea testosteronului (trecerea lui în estronă), prin urmare, femeile obeze au o sursă suplimentară de estrogeni, ce sporesc riscul atât în procesele benigne și precanceroase, cât și în cele maligne ale glandelor mamare. Obezitatea apărută după menopauză, (când abundenţa ţesutului adipos provoacă majorarea nivelului de estrogen), mărește considerabil riscul apariției cancerului mamar. Asocierea frecventă a obezităţii cu diabetul zaharat face parte din factorii de risc importanţi atât în apariția cancerului glandei mamare, cât şi a celui endometrial şi ovarian. *Hepatopatiile acute şi cronice*. Se caracterizează prin diverse variante de dereglări degenerative în hepatocite, care pot favoriza apariția cirozei. Funcţia metabolică şi hormonală a ficatului este dereglată din contul hormonilor steroizi: 17-β estradiol, tiroxină, triiodtironină, chiar şi în cazul funcţionării normale a organelor producătoare de hormoni. Aceste afecțiuni conduc la hiperestrogenemie, care, la rândul său, măreşte riscul cancerului mamar.

- *Afecţiunile glandei tiroide.* Este stabilit deja, că între statutul endocrin tiroidian şi geneza cancerului mamar există un mecanism patogenic direct. Afecţiunile glandei tiroide (tiroidita autoimună, adenomul hipofizar, guşa Haşimoto) au un rol favorizant în apariţia şi dezvoltarea cancerului de sân. Un rol deosebit în geneza cancerului glandei mamare îl are hipofuncţia glandei tiroide, care iniţiază “forma tiroidiană a cancerului mamar” sau “cancerul femeilor tinere” (18-35 ani).

CLASIFICAREA CLINICĂ A CANCERULUI GLANDEI MAMARE - TNM

Clasificarea Internaţională TNM, ediţia VIII ***(revizuită în anul 2017 de către Centrul Internaţional Anticancer)***

T- tumora primară

Tx - date insuficiente pentru aprecierea extinderii tumorii primare**.**

To - tumoră nonpalpabilă în glanda mamară

Tis - carcinom preinvaziv (carcinom „*in situ*")

Tis (DCIS) carcinom „*in situ"* ductal

Tis (Paget) - maladia Paget a mamelonului fără tumoră în ţesutul glandular.

Maladia Paget cu prezența tumorii în glanda mamară se clasifică în funcţie de mărimea tumorii.

T1- tumoră de maxim 2 cm.

T1mi- tumoră mai mică de 0,1cm.

Tla- tumoră de minim 0,1 cm, dar nu mai mult de 0,5 cm.

Tlb - tumoră de minim 0,5 cm, dar nu mai mare de 1cm.

T1c - tumoră diametrul căreia nu depăşeşte 2 cm.

T2 - tumoră cu diametrul mai mare de 2 cm, dar care nu depăşeşte 5 cm.

T3 - tumoră mai mare de 5 cm.

T4 - tumoră de orice dimensiune cu afectare directă a peretelui toracic sau a pielii. Peretele toracic include coastele, muşchii intercostali, muşchiul dinţat anterior şi nu muşchiul pectoral.

T4a - răspândire pe peretele toracic.

T4b - edem (inclusiv semnul „coajei de portocală"), ulcerarea pielii şi prezenţa metastazelor intracutane pe suprafața glandei mamare.

T4c - semnele descrise la T4a şi T4b.

T4d - forma infiltrativ-edematoasă a cancerului glandei mamare.

N - ganglionii limfatici regionali (clinic)

Nx - date insuficiente pentru aprecierea ganglionilor limfatici regionali.

N0 - nu sunt metastaze regionale.

N1 - metastaze în ganglionii limfatici axilari homolaterali.

N1mi- micrometastaze de la 0.2 până la 2.0 mm

N2 - metastaze în ganglionii limfatici axilari ipsilaterali fixaţi între ei.

N2a - metastaze axilare cu ganglioni aderenţi între ei sau la alte structuri tisulare adiacente.

N2b - metastaze în ganglionii intramamari cu lipsa manifestărilor clinice a metastazelor axilare.

N3 - metastaze în ganglionii limfatici subclaviculari ipsilaterali cu sau fără afectarea ganglionilor limfatici axilari sau a ganglionilor intramamari, axilari ipsilaterali, sau metastaze supraclaviculare şi axilare cu sau fără afectarea metastatică a ganglionilor limfatici intramamari ipsilaterali.

N3a - metastaze în ganglionii subclaviculari (poate fi afectat un ganglion sau un grup de ganglioni).

N3b - afectarea metastatică a ganglionilor limfatici intramamari şi axilari.

N3c - metastaze în ganglionii limfatici supraclaviculari.

M - metastaze la distanţă

Mx - date insuficiente pentru aprecierea prezenţei metastazelor la distanţă.

M0 - semne de metastaze la distanţă nu-s.

M1 - există metastaze la distanţă.

CLASIFICAREA MORFOPATOLOGICĂ - pTNM

pT - tumora primară
În clasificarea pT mărimea tumorii corespunde componentului invaziv. Dacă există o tumoră de o extindere mare (de exemplu 4 cm) cu un component invaziv mic (</=0,5 cm), tumora va fi clasificată ca pT1a.
pN - metastaze în ganglioni limfatici regionali
pNx- ganglionii limfatici nu pot fi apreciați
pN0 – fără metastaze în ganglionii limfatici
pN1 - micrometastaze sau metastaze în 1 - 3 ganglioni limfatici ipsilaterali sau intramamari, inclusiv în ganglionul limfatic santinelă, nedetectabil clinic.
pN1 mi - micrometastază mai mică sau egală cu 0,2 mm sau mai mare de 200 celule maligne, însă nu mai mare de 0,2 mm.
pN1a - metastaze în 1-3 ganglioni limfatici axilari, din care unul va fi de maxim 2 mm.
pN1b - metastaze microscopice în ganglionii limfatici axilari mai mari de 2 mm.
pN1c - micrometastaze în 1-3 ganglioni axilari şi intramamari.
pN2 - metastaze în 4-9 ganglioni axilari ipsilaterali sau manifestări clinice de metastaze în ganglionii limfatici intramamari ipsilaterali fără afecterea celor axilari.
pN2a - metastaze în 4-9 ganglioni axilari, printre care, cel puțin unul atinge dimensiuni de 2 mm.

pN2b - metastaze clinic manifeste în ganglionii intramamari fără afecterea celor axilari.
pN3 - metastaze în 10 şi mai mulţi ganglioni axilari ipsilaterali; sau în cei subclaviculari ipsilaterali; sau manifestări clinice de metastaze în ganglionii intramamari cu afectarea cel puţin a unui ganglion axilar; sau afectare a mai mult de 3 ganglioni limfatici axilari fără manifestări clinice şi micrometastaze în ganglionii intramamari; sau metastaze în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali;
pN3a - metastaze în 10 şi mai mulţi ganglioni axilari (minimum unul atingând dimensiuni mai mari de 2 mm) sau metastaze în ganglionii limfatici subclaviculari;
pN3b - manifestări clinice de metastaze în ganglionii intramamari cu afectarea cel puţin a unui ganglion axilar sau metastaze în mai mult de 3 ganglioni limfatici axilari şi micrometastaze în ganglionul intramamar stabilit la investigaţia histologică, fără manifestări clinice.
pN3c - metastaze în ganglionii limfatici supraclaviculari.
pM - metastaze la distanţă. Categoria pM corespunde categoriei M**.**

CLASIFICAREA CANCERULUI GLANDEI MAMARE CONFORM STADIULUI

Stadiul 0 descrie cancerul glandei mamare non-invaziv (spre exemplu: carcinom ductal *"in situ"*). În acest stadiu, nu este nici o evidență clară asupra probabilității de extindere a celulelor atipice către țesuturile normale adiacente.
Stadiul I cuprinde situația în care tumora nu are o dimensiune mai mare de 2 cm și nu este extinsă în afara glandei mamare (nefiind astfel afectați ganglionii limfatici).
Stadiul II este divizat în două subcategorii:
IIA - reprezintă tipul invaziv al cancerului glandei mamare în care tumora nu poate fi depistată în sân, dar la nivelul ganglionilor limfatici axilari sunt prezente celule atipice. O altă situație poate fi atunci când este identificată o tumoră a cărei dimensiune nu depășește 2 cm și care s-a extins spre ganglionii limfatici axilari sau când s-a detectat prezența unei tumori cu o dimensiune cuprinsă între 2 și 5 cm, dar care nu a metastazat în ganglionii limfatici axilari;
IIB – neoplasm invaziv cu o dimensiune cuprinsă între 2 și 5 cm, ce s-a extins către ganglionii limfatici axilari, dar poate fi și cazul în care tumora este mai mare de 5 cm, fără metastaze în ganglionii limfatici.
Stadiul III este divizat în:
IIIA - nu s-a depistat tumora în glandele mamare, însă celulele maligne sunt prezente în 4 –9 ganglioni limfatici axilari, sau când tumora este de peste 2 cm, cu afectarea de la 1–3 până la 4 – 9 ganglioni limfatici axilari;
IIIB – tumoră cu extindere către peretele toracic sau spre tegument, sau

carcinom inflamator cu afectarea a 4 – 9 dintre ganglionii limfatici axilari;
IIIC – absența tumorii primare sau prezența unei tumori de orice dimensiune, fără afectarea organele învecinate, dar cu invazia a peste 10 ganglioni axilari sau invazia ganglionilor subclaviculari.
Stadiul IV – orice stadiu al tumorii, orice grad de invazie ganglionară, dar cu metastaze la distanță.

CLASIFICAREA INTERNAȚIONALĂ HISTOPATOLOGICĂ A CANCERULUI MAMAR

(World Health Organization Classification of Tumors of the Breast Lyon: IARC, 2016)

- **Tumori epiteliale**
  - Carcinom microinvaziv
- **Carcinom invaziv**
  - Carcinom invaziv nonspecific (NST)
    - Carcinom pleomorf
    - Carcinom cu stroma asemănătoare osteoclastelor cu celule gigante
    - Carcinom cu component coriocarcinomatos
    - Carcinom cu component melanotic
  - Carcinom lobular invaziv
    - Carcinom lobular clasic
    - Carcinom lobular solid
    - Carcinom lobular alveolar
    - Carcinom lobular pleomorf
    - Carcinom tubulo-lobular
    - Carcinom lobular mixt
  - Carcinom tubular
  - Carcinom cribros
  - Carcinom mucinos
  - Carcinom cu component medular
    - Carcinom medular
    - Carcinom medular atipic
    - Carcinom invaziv NST cu component medular
  - Carcinom cu diferențiere apocrină
  - Carcinom cu diferențiere tip *inel cu pecete*
  - Carcinom invaziv micropapilar
  - Carcinom metaplastic NST
    - Carcinom adenoscuamos cu grad scăzut
    - Carcinom metaplastic asemănător cu fibromatoza
    - Carcinom cu celule scuamoase
    - Carcinom cu celule fuziforme

        - Carcinom metaplastic cu diferențiere mezenchimală
            - Diferențiere condroidă
            - Diferențiere osoasă
            - Alte tipuri de diferențiere mezenchimală
        - Carcinom metaplazic mixt
        - Carcinom mioepitelial
    - Tipuri rare
        - Carcinom cu modificări neuroendocrine
            - Carcinom neuroendocrin bine diferențiat
            - Carcinom neuroendocrin slab diferențiat (carcinom microcelular)
            - Carcinom cu diferențiere neuroendocrină
        - Carcinom secretor
        - Carcinom papilar invaziv
        - Carcinom acinar
        - Carcinom mucoepidermoid
        - Carcinom polimorf
        - Carcinom oncocitic
        - Carcinom cu celule bogate în lipide
        - Carcinom cu celule bogate în glicogen
        - Carcinom sebaceu
        - Tumori ale glandelor sebacee/anexelor cutanate
            - Cilindrom
            - Hidroadenom cu celule clare
- **Tumori epitelial-mioepiteliale**
    - Adenom pleomorf
    - Adenomioepiteliom
        - Adenomioepiteliom cu carcinom
    - Carcinom adenoid chistic
- **Leziuni precursoare**
    - Carcinom ductal *in situ*
    - Neoplazie lobulară
        - Carcinom lobular *in situ*
            - Carcinom lobular clasic *in situ*
            - Carcinom lobular pleomorf *in situ*
        - Hiperplazie lobulară atipică
- **Leziuni proliferative intraductale**
    - Hiperplazie ductală
    - Leziuni columnare cu atipie epitelială grăsoasă
    - Hiperplazie ductală atipică
- **Leziuni papilare**
    - Papilom intraductal
        - Papilom intraductal cu hiperplazie atipică

        - Papilom intraductal cu carcinom ductal *in situ*
        - Papilom intraductal cu carcinom lobular *in situ*
    - Carcinom intraductal papilar
    - Carcinom papilar incapsulat
        - Carcinom papilar incapsulat cu invazie
    - Carcinom papilar solid
        - *In situ*
        - Invaziv
- **Proliferări epiteliale benigne**
    - Adenoză sclerotică
    - Adenoză apocrină
    - Adenoză microglandulară
    - Leziuni sclerotice radiale
    - Adenom
        - Adenom tubular
        - Adenom lactogen
        - Adenom apocrin
        - Adenom ductal
- **Tumori mezenchimale**
    - Fasciită nodulară
    - Miofibroblastom
    - Fibromatoză tip desmoid
    - Tumoră miofibroblastică inflamatorie
    - Leziuni vasculare benigne
        - Hemangiom
        - Angiomatoză
        - Leziuni vasculare atipice
    - Hiperplazie stromală pseudoangiomatoasă
    - Tumoră cu celule granulare
    - Tumori benigne ale terminațiunilor nervoase periferice
        - Neurofibrom
        - Schwanom
    - Lipom
        - Angiolipom
    - Liposarcom
    - Angiosarcom
    - Rabdomiosarcom
    - Osteosarcom
    - Leiomiom
    - Leiomiosarcom
- **Tumori fibroepiteliale**
    - Fibroadenom

- Tumoră Phyllodes
  - Benignă
  - Borderline
  - Malignă
  - Tumor stromal periductal cu grad scăzut
- Hamartrom

- **Tumori ale mamelonului**
  - Adenom al mamelonului
  - Maladia Paget al mamelonului
- **Limfom malign**
  - Limfom difuz cu celule B
  - Limfom Burkitt
  - Limfom cu celule T
  - Limfom folicular
- **Tumori metastatice**
- **Tumori ale glandei mamare la bărbat**
  - Ginecomastia
  - Carcinom
    - Carcinom invaziv
    - Carcinom *in situ*
- **Alte tipuri clinice**
  - Carcinom inflamator
  - Cancer bilateral al glandelor mamare

GRADUL MORFOPATOLOGIC DE DIFERENŢIERE AL CANCERULUI MAMAR

GX - grad de diferenţiere imposibil de stabilit
G1 - grad înalt de diferenţiere
G2 - grad mediu de diferenţiere
G3 - diferenţiere joasă
G4 - tumoră nediferenţiată

CLASIFICAREA MOLECULARĂ A CANCERULUI GLANDEI MAMARE

(Conferința Internațională de cancer de sân St. Gallen, 2015)

Subtipul luminal A

ER+ și/sau PR≥20%, HER-2/neu- și Ki-67 <14% (negativ)

Subtipul luminal B:

- ER+, orice PR, **HER-2/neu+** și orice Ki-67
- ER+ și/sau PR-/<20%, **HER-2/neu-** și o expresie înaltă Ki-67 ≥20% (pozitiv)

Subtipul HER-2neu/+
ER-, PR-, HER-2/neu+
Subtipul TNBC (triplu negativ)/basal-like
ER-,PR-, HER-2/neu-
Subtipul normal-like
ER-,PR-, HER-2/neu-, EGFR+, CK 5/6+

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE CANCERULUI GLANDEI MAMARE

În funcţie de manifestările clinice, cancerul glandei mamare se împarte în următoarele forme:

Forma nodulară (nodoză) se întâlneşte în 90 - 95%, are 2 etape de dezvoltare:

1. Etapa preclinică – se caracterizează prin prezența tumorii nonpalpabile, care se depistează de obicei ocazional prin una dintre investigațiile instrumentale (USG şi/ sau mamografie) ale cancerul glandelor mamare.

2. Etapa clinică – se manifestă prin prezenţa unei formațiuni dure, imobile, indolore, cu un contur neregulat, însoțită de retracția mamelonului, deseori fixează pielea formând simptomele cutanate:

- ***simptomul terenului*** apare la strângerea ușoară a pielii deasupra tumorii. În rezultat apare o retracție a pielii sub formă de teren.
- ***simptomul ombilicaţiei*** apare în cazurile cînd tumora aderă la piele, în rezultat se formează o retracție cutanată sub formă de pâlnie.
- ***simptomul „coajei de portocală”*** - în rezultatul obturării vaselor limfatice cu emboli canceroși se produce o limfostază, pielea având un aspect de coajă de portocală.
- ***simptomul Krauze*** – induraţia pielii mamelonului şi a areolei.

Formele difuze - se depistează în 3- 5% cazuri. Se caracterizează prin absenţa tumorii în sân, infiltraţia ţesutului glandular cu contururi neclare, edem, hiperemie, dereglări ulceroase (rezultat al dereglării alimentaţiei sangvine a tumorii). Maladia

evoluiază rapid, metastazează timpuriu atât pe cale limfogenă, cât şi hematogenă. Se întâlneşte mai frecvent la femeile tinere, deseori în perioada sarcinii, lactaţiei sau după avorturi.

Forma difuză se manifestă prin următoarele forme:

1. **Forma infiltrativ – edematoasă –** glanda mamară este mărită în volum, dură, edemațiată, infiltrată, cu o mobilitate redusă. Din cauza edemului prezent, sânul se majorează de două-trei ori în doar câteva săptamâni. Invazia neoplazică a limfaticelor pielii cauzează și apariția tegumentului cu aspect de „coajă de portocală". Debutul este brusc, evoluția este rapidă, iar prognosticul este sever. De obicei, sunt afectați metastatic ganglionii limfatici regionali, deseori formând un conglomerat.

2. **Forma mastitiformă** - denumită și carcinom inflamator sau mastita carcinomatoasă, are o pondere de 6% dintre neoplasmele mamare. Glanda mamară este mărită în volum, edemațiată. Pielea este intens hiperemiată, cu hipertermie locală și mastodenie, simptomul „coajei de portocală" poate fi pozitiv, mamelonul poate fi plat, edemaţiat. Deseori este confundată cu mastita acută.

3. **Forma erizipeloidă -** se caracterizează prin hiperemia pielii fără hotare bine delimitate, sub formă de "limbi de foc", care uneori trec pe cutia toracică. Este un cancer cu o evoluție foarte agresivă. Diagnosticul diferențial se efectuează cu erizipelul.

4. **Forma "cuirasă" sau "carapace"** – se caracterizează prin micşorarea GM în volum, formarea cutelor, retracţia mamelonului. Este prezentă infiltraţia tumorală atât a ţesutului mamar, cât şi a pielii care acoperă glanda mamară. Pielea devine dură, cu mobilitate dificilă. Treptat, procesul depăşeşte limitele glandei mamare şi se extinde pe peretele toracic, pe cealaltă glandă mamară, pe gât. Infiltraţia tumorală comprimă peretele toracic în formă de "cuirasă" şi, efectiv, „sufocă" bolnava. Forma de „cuirasă" a cancerului evoluează cel mai torpid şi este rebelă la tratament.

Maladia Paget – este o formă rară (4-7%) de neoplazie a sânului manifestată clinic printr-o leziune eczematiformă, pruriginoasă, ce afectează complexul areolo-mamelonar. În cazuri rare (10%), când este afectat numai epiteliul mamelonului - cancer „*in situ*". Debutează sub forma unei eczeme, prin apariția pe

mamelon a unor cruste sau a unor vegetații papilare încrustate cu suprafață cornoasă. Crustele sunt aderente și se restabilesc rapid dacă sunt înlăturate. Mult mai târziu în locul crustelor apare o ulcerație nedureroasă pruriginoasă și uneori pot aparea și scurgeri sangvinolente din mamelon, iar țesuturile subiacente devin indurate. Afecțiunea distruge treptat mamelonul și se extinde dincolo de limitele areolei mamare. După o evoluție variabilă, uneori după mai mulți ani, apare tumora în glanda mamară. Localizarea tumorii variază și ea: uneori se află în apropierea pielii, alteori - la distanță în glanda mamară. Diagnosticul maladiei Paget este clinic și paraclinic prin ecografie, mamografie, RMN a glandelor mamare, frotiu amprentă al glandelor mamare și biopsia cutanată a complexului areolo-mamelonar (punch biopsy).

Sindromul Shele – Hurley – reprezintă o mastopatie autoimună însoțită de eczantemă generalizată.

Simptomul Simon - prezența poliuriei în CGM cu metastaze în hipofiză.

DIAGNOSTICUL CANCERULUI GLANDEI MAMARE

Investigații clinice:

Acuzele - prezența tumorii în glanda mamară poate fi primul simptom al maladiei în 80- 90% cazuri. Tumora, de obicei are consistență dură, este imobilă, aderă la pielea glandei mamare sau/și la țesuturile moi, are contur incert, șters, cu mărginile zimțate. Durerile în glanda mamară nu sunt caracteristice pentru neoplaziile mamare, ele pot fi prezente numai în 5-8% cazuri. Durerea poate fi parmanentă sau intermitentă, poate iradia la distanţă sau poate purta un caracter local sub formă de înţepături sau arsuri. De obicei, apare în stadiile avansatre ale maladiei, atunci când tumora comprimă sau aderează la vasele sangvine și nervii din apropierea tumorii. Uneori, în 4 - 5% cazuri, primul simptom pot fi secreţiile mamelonare seroase sau sangvinolente. În 3% cazuri maladia poare începe cu hiperemia tegumentelor mamare, cu edem, adică cu așa numitul simptom clasic de „coajă de portocală". În 2% cazuri este prezentă doar adenopatia axilară, uneori fiind destul de greu de depistat tumora în glanda mamară din cauză dimensiunilor mici ale acesteia. Ba mai mult ca atât, pot fi depistate chiar și metastaze îndepărtate în alte organe și sisteme, dar în glandele mamare clinic, ultrasonografic și mamografic nu sunt depistate semnne de cancer mamar. În așa cazuri, este vorba de cancerul „ocult" al glandei mamare.

Anamneza - trebuie să cuprindă date despre prezenţa factorilor de risc, antecedentele eredo-colaterale privind atât afecţiunile benigne, cât şi maligne ale glandelor mamare şi a altor organe hormonodependente. Se va elucida timpul de începere a menstruaţiei şi caracterul acesteia, timpul instalării menopauzei, numărul de naşteri, de avorturi, inclusiv spontane, precum şi afecţiuni ale organelor genitale, glandei tiroide, ficatului, rinichilor etc. Se concretizează timpul apariţiei primului simptom, evoluţia ulterioară a maladiei.

Inspecția glandelor mamare – se va efectua la o lumină bună, în poziţie şezândă sau în picioare. Poziţia bolnavei iniţial va fi cu braţele pe şolduri, apoi ridicate deasupra

capului. Se va trage atenţia la simetria sânilor, aspectul exterior, stării areolii şi a mamelonului şi, desigur, la devierile din partea țesutului cutanat: hiperemie, eritem, cianoză, dilatarea venelor subcutanate. Se examinează mai apoi areola şi mamelonul pentru a evidenţia anomaliile apărute în formă de secreţii mamelonare, ulceraţii, îngroșarea pielii.

P*alpația glandelor mamare* - se efectuiază în pozitia verticală şi orizontală, în direcția „acelor de ceasornic". Glanda mamară se apasă ușor spre peretele toracic cu vârfurile degetelor și prin mişcări circulare, pornind de la baza glandei spre mamelon, se palpează minuțios fără a omite un segment al glandei mamare. Palparea sânului se termină în cadranul superior-extern. Se recurge în continuare la examinarea regiunilor axilare, subclaviculare şi supraclaviculare, principalele zone de drenaj limfatic, pentru a depista o eventuală adenopatie. La sfârşit, se apasă ușor pe mamelon, pentru a observa dacă nu există secreţii.

În cazul când depistăm o formațiune în glanda mamară, examinatorul trebuie să stabilească mai întâi localizarea, dimensiunile, apoi alte caracteristici ale acesteia.

Examinarea se va face, de preferință, a 5-7 zi dupa menstruaţie, când sânii nu mai sunt dureroși si tumefiaţi, asfel încât sa nu creieze disconfort. Femeile în menopauză pot fi examinate oricând.

Investigații paraclinice:

- Investigația organelor participante la sinteza și epurarea hormonilor (ficatul, glanda tiroidă, adenohipofiza, după indicaţie – suprarenalele)
- Particularitățile homeostaziei hormonale (PRL, LH, FSH, TSH, T3, T4, Cortizol, ES, PG)
- markerii tumorali CA 15-3, CEA.

Investigații instrumentale:

Ultrasonografia glandelor mamare se poate efectua la orice vârstă, inclusiv și femeilor însărcinate. Se efectuază la depistarea oricărei patologii localizate în glandele mamare sau o dată în an cu scop profilactic. Se examinează toată suprafața mamară, inclusiv regiunile ganglionare regionale. Are o serie de avantaje incontestabile comparativ cu mamografia, şi este utilă indiferent de vârsta pacientei. Rezultatul ecografiei nu este influenţat de structura sânilor, nu posedă radiaţii ionizante, nu este dureroasă şi poate fi repetată de câte ori este necesar.

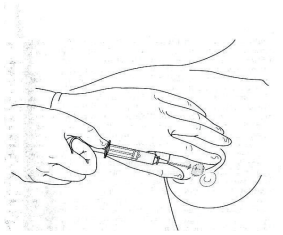
ECO DOPLLER al glandelor mamare permite analiza vascularizației unei formațiuni și a ganglionilor limfatici regionali, tumorile maligne fiind intens vascularizate.

Mamografia reprezintă una dintre cele mai eficiente metode de depistare a CGM. Prin această metodă pot fi depistate formațiunile tumorale care nu pot fi detectate la examenul clinic. Eficiența acestei metode în depistarea cancerului mamar depinde de dimensiunea tumorii și de densitatea țesutului glandei mamare. Mamografic cancerul

are un *aspect spiculat (stelat) cu/fără numeroase microcalcinate grupate, îngroșare cutanată și adenopatii axilare*. Examenul mamografic se efectuiază strict după vârsta de 35 de ani, se indică de către medicul de familie sau oncolog la depistarea patologiei localizate în glandele mamare. Prezintă o sensibilitate de 85-90%, depistând patologia mamară cu circa 2 ani înaintea percepţiei oricărui semn clinic. Se utilizează diferite tehnici de mamografie, incluzând metoda clasică și cea digitală, utilizată cel mai frecvent.

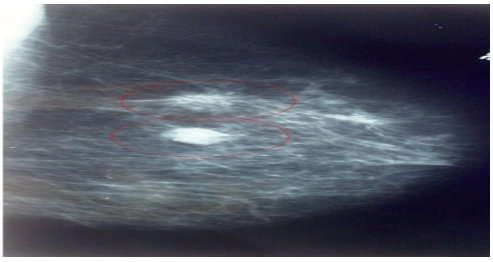
Rezonanța magnetică nucleară (RMN-ul) a glandei mamare reprezintă o metodă de o informativitate superioară altor metode de diagnostic indicată în:

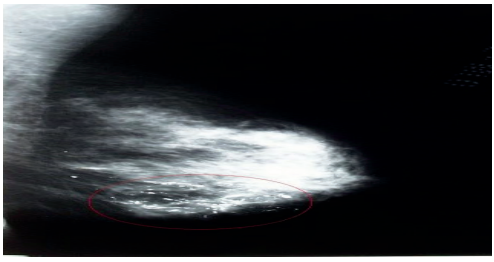
- imagini neinformative mamografic
- adenopatii axilare primare fără depistarea formațiunii în glandele mamare prin alte metode de investigații
- screeningul pacientelor tinere cu risc crescut (mutații pe genele supresoare tumorale BRCA 1 și BRCA 2)
- suspiciune de recidivă postoperatorie
- stadializarea formațiunilor tumorale multiple: multifocale (în același cadran), multicentrice (în cadrane diferite) sau bilaterale (ambele glande mamare).



Puncția aspirativă cu ac fin (fine needle aspiration – FNA) are ca scop extragerea de celule sau de grupuri celulare din diferite leziuni**.** Metoda presupune introducerea acului până la nivelul leziunii. În cazul tumorilor cu dimensiuni mici, metoda poate fi ghidată ecografic, în care medicul examinator vizualizează în permanență acul, aceasta are urmatoarele avantaje:

- iguranța abordării leziunii - nu sunt interesate structuri importante, în special vasculare;
- siguranța extragerii de țesut din formațiune





Puncția aspirativa cu ac fin din formatiuni solide presupune un discomfort minim și după efectuarea procedurii pacienta poate desfășura activitățile zilnice normale.

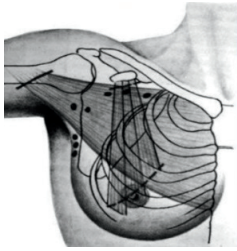
Frotiu amprentă cu examen citologic în caz de eliminări din mamelon sau ulcerații ale mamelonului și areolei.

Biopsia cu ac gros (core needle biopsy) prezintă o informativitate de peste 90% în stabilirea diagnosticului. Eficientă în efectuarea analizei morfologice și imunohistochimice a pacientelor cu dagnosticul confirmat citologic sau stabilit clinic și paraclinic fără confirmare citologică. La necesitate (tumori mici, greu palpabile, adânc situate în țesutul glandular) biopsia se va efectua sub ghidaj ecografic sau mamografic.

Ductografia se efectuează în caz de suspecție de secreție patologică din mamelon. Se efectuează prin introducerea în ducturile galactofore aproximativ 0,5-2 ml substanță de contrast. Ulterior, prin examen radiologic, se depistează formațiunea.

Termografia se bazează pe înregistrarea la distanță a radiației infraroșii din diferite părți ale glandelor mamare sub forma unei termograme. În țesutul tumoral se înregistrează o diferență de 2-3º comparativ cu țesutul sănătos.

Pentru determinarea răspândirii procesului:
Obligator:



- R-grafia cutiei toracice
- USG glandei tiroide, a organelor abdominale, retroperitoniale, a bazinului mic
- Scintigrafia scheletului în regim „corp integru”
- CT creier - cu contrast, ficat – în regim angio CT plus 3 faze (în cazul suspecției la proces secundar)
- Tomosinteza organelor cutiei toracice, oaselor în cazul diagnosticului incert de procese secundare (Mt în plămâni, ficat, oase, etc.)
- CT cu sau fără contrast se va efectua în cazul diagnosticului incert de procese secundare (metastaze în creier, plămâni, ficat, oase, etc.)
- RMN a organelor interne - pentru evaluarea răspândirii procesului (în cazul epuizării posibilităților celorlalte metode instrumentale de diagnostic)
- Determinarea mutațiilor BRCA1/BRCA2 pacientelor cu cancer al glandei mamare cu anamneza eredo-colaterală agravată (2 și mai multe rude de gradul 1-2).

TRATAMENTUL CANCERULUI GLANDEI MAMARE

Tratamentul cancerului glandei mamare poartă un caracter complex, ce include tratamentul chirurgical, cu citostatice, radioterapic şi hormonoterapic. Elaborarea strategiei de tratament se efectuează în baza următoarelor criterii: vârsta pacientei, stadiul procesului tumoral, tipul morfopatologic, nivelul de invazie limfo-vasculară, gradul de diferenţiere al tumorii, expresia markerilor tumorali (ER, PR, HER-2/neu, Ki-67), numărul ganglionilor limfatici regionali afectaţi, prezența metastazelor la

distanță, patologiile concomitente (sistemului cardiovascular, hepatic, renal, pulmonar, diabet zaharat, etc.), precum şi acordul pacientei la metoda propusă.

Tratamentul chirurgical

Tipuri de mastectomie

1. ***Mastectomia radicală (Halsted-Maier)***. La sfârșitul secolului al XIX, în 1894, Wiliam Halsted a pus bazele tratamentului modern al cancerului glandei mamare și a implementat tehnica mastectomiilor lărgite de care și-a legat numele. Tehnica propusă constă în înlăturarea glandei mamare, a mușchilor mic și mare pectorali și limfadenectomie totală (axilară, subclaviculară, subscapulară și interpectorală). Mastectomia Halsted oferă avantaje de evidare ganglionară lărgită, dar în același timp are dezavantaje pentru pacientă: prezența sechelelor grave (limfedemul membrului superior, plexalgie, aspectul inestetic al părții anterioare al toracelui, etc.) Este o tehnică chirurgicală istorică, actualmente este utilizată doar în cazurile, când tumora invadează în mușchii pectoral mare și/sau mic.

2. ***Mastectomia radicală modificată****:*

a. Mastectomia radicală modificată (Patey-Daisen) – se pastrează mușchiul pectoral mare, cu efecte estetice și funcționale satisfăcătoare. Constă în ablația sânului împreună cu fascia pectoralului mare, iar evidarea ganglionară (nivelul I-III și interpectorală) se efectuiază după secționarea mușchiului mic pectoral. Prin păstrarea mușchiului mare pectoral funcționalitatea membrului superior este mai satisfăcătoare, decât după mastectomia tip Halsted, însă acest procedeu nu poate oferi un spațiu suficient pentru disecția corectă a zonei inter- și subpectorale.

b. Mastectomia radicală modificată (Madden) - este o tehnică chirurgicală practicată actualmente mai frecvent, în care se efectuiază ablația sânului împreună cu fascia pectoralului mare, cu evidarea largă axilară (nivelul I-III) și interpectorală, dar cu păstrarea ambilor mușchi pectorali: mare și cel mic. Metoda are avantaje incontestabile, fiind estetică și funcțională, mai puțin frecventă complicația prin limfostază a membrului superior homolateral.

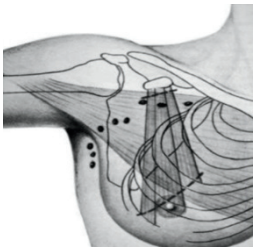
c. *Mastectomia Pirogov* – este o tehnică chirurgicală, ce se utilizează rar, doar în cazurile prezenței patologiei concomitente decompensate (afecțiuni cardio-vasculare severe, hepato-renale, diabet zaharat decompensat, etc.), care limitează posibilitatea intervenției chirurgicale radicale. Mastectomia Pirogov constă în înlăturarea glandei mamare cu evidarea ganglionilor limfatici axilari doar nivelul I.

d. Mastectomia Holdien-Urban sau Handley - pentru neoplasmele localizate în cadranele interne ale glandei mamare. Constă în înlăturarea mușchilor pectoral mare și mic împreună cu limfadenectomie parasternală prin rezecția cartilajelor costale II-IV și rezecție sternală marginală la acest nivel.

e. Mastectomia Trestioreanu – înlăturarea mușchiului pectoral mic și limfadenectomie axilară printr-o breșă în mușchiul pectoral mare.

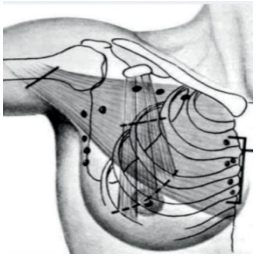
f. Mastectomia Chiricuța – himerizarea mușchilor pectoral pentru a avea un acces larg către ganglionii limfatici.

3. Mastectmie supraradicală Dahl – Iversen – constă în efectuarea și a limfadenectomiei supraclaviculare. Alte metode supraradicale așa ca: dezarticulația interscapulo-humerală - Prudente, triplul chiuretaj ganglionar: axilar, mamar intern, supraclavicular, ganglionii mediastinali, Wangensteen, nu au confirmat date de supraviețuire mai favorabile comparativ cu alte metode de tratament, în schimb au fost însoțite de o mortalitate operatorie importantă și mutilări disproporționate și au fost în scurt timp abandonate.



4. ***Mastectomia subcutanată*** – implică doar îndepărtarea țesutului glandular, cu păstrarea tegumentelor, a mamelonului și areolei. Intraoperator se efectuiază analiza morfopatologică extemporanee a zonei retromamelonare. În cazurile prezenței celulelor canceroase se păstrează doar tegumentele glandei mamare, cu înlăturarea complexului mamelono-areolar. Acest tip de intervenție se utilizează în cazul efectuării ulterioare a reconstrucției glandei mamare.

5. ***Mastectomia simplă*** – constă în îndepartarea glandei mamare fără ganglioni limfatici regionali. Este efectuată în cazurile patologiei somatice severe asociate și imposibilitatea efectuării tratamentului chirurgical radical.



6. ***Mastectomia sanitară*** – se efectuiază în cazul tumorilor cu distrucție și/sau hemoragie. Scopul principal al intervenției ramâne înlăturarea masei tumorale, stoparea hemoragiei și, de regulă, poartă un caracter paliativ și nu unul curativ. În cazul hemoragiilor, intervențiile chirurgicale se efectuiază în mod urgent.

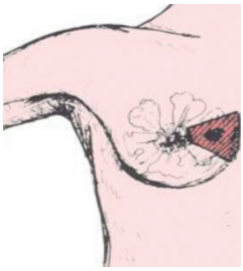
Chirurgia conservativă a sânului (BCT Brest-Conserving Procedure) - excizia tumorii cu un strat de 3-4 cm de parenchim glandular normal și disecție axilară printr-o altă incizie.

Operațiile organomenajante – includ efectuarea rezecțiilor sectorale lărgite cu limfadenectomie regională. În cazul acestor intevenții se va efectua obligatoriu verificarea histologică extemporanee a mărginilor de securitate și a zonei subareolare. În cazul rezultatului pozitiv se va efectua rerezecția sau mastectomia radicală. Loja tumorală se marchează cu cleme (clipsuri) metalice din titan, pentru facilitatea câmpului de administrare a radioterapiei.

Rezecție sectorală simplă – extirparea în bloc a tumorii cu marja de rezecție nu mai puțin de 3 cm, fără limfadenectomie. Se efectuiază în cazul patologiilor concomitente severe, în stadii incipiente fără afectarea ganglionilor limfatici, cu scop de diagnostic sau la refuzul categoric al pacientei la alt tip de tratament chirurgical.

Excizia ganglionului limfatic santinelă reprezintă o tehnică standard de stadializare în managementul chirurgical al glandei mamare. Cu minim 6 ore și maxim 24 ore preoperator, peritumoral prin utilizarea unui trasor radioactiv se injectează o substanță radioactivă sau un pigment, sau ambele împreună. Se poate utiliza albumina

coloidală marcată cu Technețiu 99, un izotop radioactiv sau coloranți de tipul albastru de metilen sau substanțe vizibile în spectru fluorescent infraroșu de tip FLARE. Trasorul injectat peritumoral este preluat de sistemul limfatic și vehiculat spre primul ganglion ce preia limfa de la tumoră. Detectarea și biopsia ganglionului limfatic santinelă se efectuează intraoperator cu ajutorul unei sonde portabile intraoperatorii, numită *gamma camera*, se detectează coloidul radioactiv din ganglionul santinelă, ulterior acesta fiind înlăturat și transmis pentru diagnosticul histologic intraoperator. Recomandarea exciziei numai a ganglionului limfatic santinelă se bazează pe rezultatele studiilor randomizate, demonstrând reducerea morbidității membrului superior după excizia ganglionului/ganglionilor santinelă comparativ cu limfodisecția axilară (durere, limfedem, deficite senzoriale, etc). Dacă ganglionul limfatic nu e invadat se excizează numai tumora fără ganglioni.



Reconstrucţia glandei mamare – poate fi imediată (după mastectomie) sau tardivă (după tratamentul complex). Aceasta depinde de mai mulți factori așa ca: starea generală a pacientei, tehnica intraoperatorie, probabilitatea unui tratament adjuvant - radioterapic sau chimioterapic şi nu în ultimul rând, dorința pacientei. Nu se recomandă reconstrucţia imediată pacientelor care necesită radioterapie postoperatorie, deoarece poate conduce la imposibilitatea efectuării tratamentului radioterapic adjuvant și/sau rezultate estetice nefavorabile. În procesele avansate locoregional, mai ales, în cazul formelor inflamatorii, pacientelor cu patologii concomitente severe aceste intervenții sunt contraindicate.

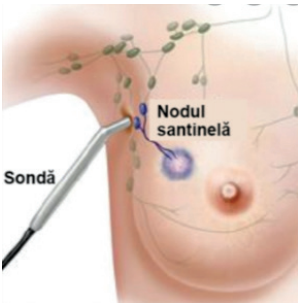
Tehnici de reconstrucție mamară:

1. *Reconstrucție parțială a sânului:*

- Transfer de țesut adipos
- Țesut autolog – lambouri din vecinătate

2. *Reconstrucție completă a parenchimului mamar:*

- Expander
- Implant
- Țesut autolog
- Țesut adipos



Complicații și efecte postoperatorii:

- Mutilarea datorită amputației sânului, constituie pentru femei un șoc psihologic pronunțat, fiind mult mai greu tolerat decât o histerectomie.
- Complicații locale: hemoragii, hematom postoperator, proces inflamator, cicatrizare întârziată, limforagii, cicatrici cheloide dureroase.
- Limfedemul membrului superior favorizat de cicatrici retractile și cheloide, de ablația limfatică și/sau prin tromboza axilară.

- Durerile reziduale – senzație de greutate sau de constrângere toracică.
- Sindro*mul Stewart – Treves* – limfangiosarcomul membrului superior după mastectomie radicală.

Mastectomie profilactică bilaterală pentru reducerea riscului de apariție a cancerului la femeile cu mutații la nivelul genelor BRCA 1 și BRCA 2 sau **contralaterală** pentru paciente diagnosticate cu CGM și mutație genetică.

TRATAMENTUL CHIMIOTERAPIC AL CANCERULUI GLANDEI MAMARE

Strategia terapeutică este influenţată de: stadiul TNM al bolii, nivelul receptorilor de estrogen şi progesteron, hiperexpresia HER2/neu, gradul de diferenţiere (G) şi indicele de proliferare a tumorii (Ki67), invazia vasculară, vârstă, statutul menstrual, etc.

Indicaţii pentru chimioterapie:

- În calitate de tratament adjuvant în stadiile I, II, III (4-6 cicluri)
- În tratamentul cancerului mamar metastatic
- În calitate de tratament neoadjuvant în stadiile II, III (3-6 cicluri)
- În tratamentul cancerului mamar recidivant

Chimioterapia bolii metastatice și recidivante este recomandată în:

- subtipul LUM A sau B cu afectare masivă viscerală și semnele clinice respective
- subtipul LUM A sau B rezistent la hormonoterapie
- cancer mamar ER negativ și PR pozitiv

Contraindicaţii posibile pentru tratamentul chimioterapic specific*:*

- Lipsa verificării morfologice a maladiei
- Starea generală, ce nu permite efectuarea tratamentului specific
- Prezenţa patologiilor concomitente decompensate
- Indicii de laborator – în afara limitelor admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific
- Lipsa acordului pacientei pentru efectuarea tratamentului specific antitumoral.

TRATAMENTUL RADIOTERAPIC AL CANCERULUI GLANDEI MAMARE

Radioterapia în cancerul glandei mamare urmareşte scopl obţinerii unui control local fără recidive şi metastaze şi, prin aceasta, a creşterii duratei supravieţuirii şi a calităţii vieţii. Tratamentul radioterapic al glandei mamare se aplică în funcţie de stadiul maladiei, volumului intervenţiei chirurgicale, datele morfopatologice, a factorilor de risc şi a vârstei pacientei.

Radioterapia se efectuează la acceleratorul liniar sau la aparatele de cobaltoterapie, iar la ganglionii limfatici mamari interni - prin alternanţă de fotoni şi fascicule de electroni, sau numai cu electroni, în dependenţă de adâncimea lanţului ggl parasternali. Iradierea zonei parasternale cu sursă 60Co la aparatele gamaterapeutice sau numai cu fascicul de fotoni la acceleratorul linear poate duce la dezvoltarea pulmonitei, mediastinitei şi pericarditei postradiante.

Iradierea glandei mamare:

Volumul ţintă de iradiere include ţesutului mamar cu o distribuţie minimă a dozei pe ţesuturile adiacente, ce poate fi realizat utilizând aşa metode compensătoare cum ar fi: filtre-wedge, poziţionarea pacientei pe abdomen, etc. Glanda mamară trebuie să primească o doză de 44-50 Gy, cu 2 Gy pe şedinţă. Iradierea suplimentară a patului tumoral (boost) este recomandată la pacientele cu risc înalt de recidivă locală. Acest lucru poate fi realizat cu fascicul de electroni sau de fotoni. Condiţia necesară pentru iradierea patului tumoral este marcarea intraoperatorie a acestuia cu clipse chirurgicale.

Iradierea peretelui toracic:

Iradierea peretelui toracic şi a regiunilor ganglionare se efctuieză în caz de tumori primare mai mari de 3 cm, boala multicentrică, invazia microscopică limfovasculară şi perineurală, gradul de diferentiere G3, margini rezectate pozitive, la orice pN+ dupa mastectomia radicală - se indică radioterapie. Volumul-ţintă de iradiere include peretele toracic ipsilateral, cicatricea postmastectomie şi orificiul de drenare. Există multe tehnici de iradiere prin utilizarea razelor X şi/sau a electronilor. Cea mai frecventă utilizate la peretele toracic este de 44-50 Gy cu 2 Gy pe şedinţă. Se recomandă planificarea tratamentului radiant cu ajutorul TC cu scopul de a identifica volumul pulmonar şi cardiac pentru a minimiza expunerea acestor organe la iradiere. O atenţie specială trebuie să fie acordată utilizării materialului-bolus atunci când sunt folosite fotoni (razele X), pentru asigurarea dozei adecvate la piele.

Iradierea ganglionilor limfatici regionali:

Iradierea regiunilor ganglionare în totalitate (ggl axilari, supraclaviculari) se efectuiază în următoarele cazuri: când sunt afectaţi peste 3 ggl axilari, invadarea microscopică a capsulei ganglionare, dubii asupra calităţii evidării axilare. Aprecierea volumului-ţintă de iradiere se realizează utilizând planificarea tratamentului radiant în baza TC. Pentru ggl axilari şi subclaviculari, adâncimea iradierii variază în dependenţă de greutatea pacientei. Luând în consideraţie că ggl mamari interni, de obicei, nu sunt vizibili pe imaginile TC, aprecierea localizării arterei şi venei mamare interne poate ajuta în identificarea lor. Dozele tipice recomandate sunt de 44-50 Gy cu 2 Gy pe şedinţă plus iradierea suplimentară a patului tumoral. Ritmul de iradiere – de 5 ori pe

săptămână. Ganglionii limfatici mamari interni ipsilaterali se iradiază în cazurile când sunt afectați, în caz contrar, radioterapia la ganglioni limfatici mamari interni rămâne la discreţia medicului radioterapeut.

Radioterapia preoperatorie se aplică în caz de procese locale răspândite (procesele cu T4), în caz de neeficacitatea tratamentului chimioterapic neoadjuvant, la contraindicații medicale către operație sau refuzul pacientei la intervenția chirurgicală.

Radioterapia cancerului metastatic al glandei mamare

Metastaze în creier

În caz de metastaze solitare în creier tactica de tratament se stabileşte prin consilium medical consultativ în componenţa: oncolog mamolog, oncolog medical, neurochirurg şi radioterapeut, pentru a justifica refuzul la tratament chirurgical sau chimioterapie. Se iradiază creierul cu o doză de 30 Gy cu 3 Gy pe ședinţă. După iradiere este obligatorie consultația oncologului medical.

Boala metastatică osoasă

Cel mai frecvent regim utilizat este de 3 Gy pe ședinţă până la doza sumară de 30 Gy. În cazul afectării metastatice a coloanei vertebrale, în volumul de iradiere se include vertebra afectată şi câte o vertebră mai sus şi mai jos.

Alte regimuri de radioterapie paliativă posibilă:

- doza sumară 20-28 Gy cu 4 Gy pe ședinţă
- doza sumară 20 Gy cu 5 Gy pe ședinţă
- 1 ședinţă unică cu 8 Gy în caz de sindromul algic violent și lipsei comprimării măduvei spinale.

Tratamentul recidivelor locale este individual și depinde de tratamentul efectuat anterior.

Contraindicaţiile la radioterapie:

- lipsa verificării morfologice a maladiei;
- starea generală gravă, ce nu permite efectuarea tratamentului specific;
- prezenţa patologiilor concomitente decompensate;
- devierea indicilor de laborator în afara limitelor admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific.

HORMONOTERAPIA ÎN CANCERUL GLANDEI MAMARE

Indicaţii pentru tratamentul hormonal:

- În calitate de tratament adjuvant la pacientele cu tumori estrogen şi progesteron pozitive (tamoxifen, toremifen, inhibitori de aromatază);
- Ablaţia ovariană ca tratament adjuvant la femeile în premenopauză cu tumori estrogen şi progesteron pozitive (ovarectomia bilaterală, iradierea ovarelor, analogi de LH-RH);

- Ablaţia ovariană (ovarectomia bilaterală, iradierea ovarelor, analogi de LH-RH) la femeile în premenopauză cu tumori metastatice estrogen şi progesteron pozitive sau cu receptori necunoscuţi cu administrarea ulterioară a antiestrogenilor, inhibitorilor de aromatază, a progestinelor;
- La pacientele în postmenopauză cu tumori metastatice estrogen şi progesteron pozitive sau cu receptori necunoscuţi;
- În calitate de tratament neoadjuvant în cancerele mamare local avansate;
- În tratamentul cancerului mamar recidivat.

Rata de supraviețuire la 10 ani în dependență de stadiu

- Stadiul 0 > 95%
- Stadiul I 75 - 95%
- Stadiul IIA 45 - 85%
- Stadiul IIB 40 - 80%
- Stadiul IIIA 10 - 60%
- Stadiul IIIB 0 - 35%
- Stadiul IIIC 0 - 30%
- Stadiul IV < 5%

CANCERUL GLANDEI MAMARE ÎN TIMPUL SARCINII ȘI POSTPARTUM

Cancerul glandei mamare este cea mai frecventă afecțiune malignă diagnosticată în timpul sarcinii (1 cancer la 3 000 sarcini). Diagnosticul este întârziat datorită modificărilor fiziologice de sarcină ale sânilor. O formațiune tumorală a sânului care persistă mai mult de 2 săptămâni trebuie privită cu suspiciune. Abordarea medicală a gravidei cu cancerului mamar implică o comunicare apropiată cu pacienta, familia ei şi cu echipa medicală de obstetricieni - ginecologi. *Pacienta este aceea care, pe deplin informată, trebuie să ia o decizie în legătură cu sarcina.*

Trimestrul I

În cazurile în care cancerul mamar este diagnosticat în I trimestru de sarcină, pacientei îi va fi recomandată să întrerupă sarcina. Decizia va fi individualizată după consiliere. Dacă se efectuează întreruperea sarcinii tratamentul cancerului glandei mamare este ca la femeia neînsărcinată. În lipsa avortului opțiunea terapeutică este tratamentul chirurgical și radioterapic. Nu se va administra tratamentul chimioterapic până în săptămâna a 14-a de sarcină pentru a evita efectul teratogen fetal.

Trimestrului II şi III

Nu se întrerupe sarcina, dar se indică tratamentul chirurgical, chimioterapic și radioterapic. Chimioterapia nu va fi administrată după săptămâna a 35-a. Evaluarea la distanță a copiilor expuși la chimioterapie *in utero* nu a relevat deficiență în dezvoltarea neuro-motorie și cognitivă și nici anomalii organice sau afecțiuni maligne.

Hormonoterapia și terapia antiHer2/neu este contraindicată în sarcină. Naşterea este indicată după 37 săptămâni (evitarea complicațiilor prematurității). Modul de naștere va depinde de indicațiile obstetricale. Ultima cură de citostatice v-a trebui planificată cu 3 săptămâni înainte de naştere pentru a permite restabilirea măduvei hematogene. Ablactarea este recomandată pacientelor în curs de tratament sistemic sau care au efectuat tratament chimioterapic în cursul sarcinii.

Sarcina după tratamentul cancerului mamar.

Pacientele de vârstă reproductivă trebuie să folosească metode eficiente de contracepţie atât în perioada administrării tratamentului specific antitumoral, cât şi o perioadă de 3- 5 ani după finisarea acestuia. Înainte de iniţierea tratamentului citostatic pacientele vor fi informate despre posibila influienţă a medicamentelor respective atât asupra funcţiei ovariene, cât şi asupra fertilității. Trebuie de menționat frecventele cazuri de generalizare a maladiei oncologice pe fondul graviditățiisau a alăptării. Este cunoscut faptul, că majoritatea recurenţelor bolii apar în primii doi ani de la tratament. Pacienta va fi informată despre riscurile progresării maladiei și/sau dezvoltarea patologiei fetale înainte de termenii recomandați. În caz că pacienta dorește să rămână însărcinată se recomandă atât consultația oncologului mamolog, cât și a ginecologului-reproductolog.

CANCERUL GLANDEI MAMARE LA BĂRBAȚI

CGM la bărbați se întâlnește mult mai rar decât la femei (1:150). Se întâlnește preponderent la bărbații cu sindrom Klinefelter și cu hipogonadism. De obicei, reprezintă o tumoră unilaterală a sânului. Tratamentul include mastectomie radicală modificată, radioterapie (în semne de avansare locală). Chimioterapia adjuvantă şi hormonoterapia adjuvantă vor fi recomandate în funcţie de aceleaşi criterii ca la sexul femenin.

AUTOCONTROLUL GLANDELOR MAMARE

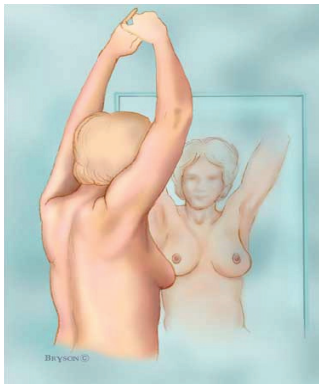
Autocontrolul presupune examinarea sânilor de către fiecare femeie la orice vârstă și include inspecţia şi palparea sânilor.

Inspecția se face privind ambii sâni într-o oglindă mare din față şi din profil. Se atrage atenția la simetria sânilor, (trebuie de menționat, că în mod normal, la 50 - 60% dintre femei persistă asimetria fiziologică a sânilor). Se examinează sânii pentru depistarea posibilelor modificări ale pielii (îngroșarea, hiperemia, ombilicarea, etc.,) sau a mameloanelor (retracţia, edemul, eroziuni, eliminări, etc.).

Palparea se face în poziția verticală şi orizontală, palpând, pe rând, fiecare sector al glandelor mamare pe întreaga lor suprafață. Mișcările se fac în formă de spirală în direcția „acelor de ceasornic", care includ obligatoriu și zonele axilare. Important este ca femeia să fie familiarizată cu aspectul şi consistenţa sânilor săi.

Autoexaminarea sânilor se face lunar, a 5-7 zi după menstruaţie, când sânii nu mai sunt dureroși și tumefiați, asfel încât sa nu creieze disconfort. Atunci când femeia nu mai are menstruaţie (în menopauză), este preferabil de ales o zi din lună (ex: ziua

de naștere), care să fie ușor de memorizat. Modalitatea de efectuare a autoexaminării este bine sa fie demonstrată și explicată de către medicul de familie sau de un medic ginecolog cu ocazia primului consult. Femeile trebuie instruite şi informate despre această tehnică. Mai multe studii sugerează că femeile care își autoexaminează atent și regulat sânii pot depista tumori de dimensiuni chiar până la 1 cm. Se vor identifica reperele anatomice (marginile coastelor, aria glandulară, plica submamară şi vârful axilei). Se va insista asupra tehnicii corecte şi a timpului suficient alocat acestei examenări.



Important!!! Se recomandă insistent să fie consultat medicul de familie în cazul depistării oricărei suspecții la patologie în glandele mamare.

PROFILAXIA CANCERULUI GLANDEI MAMARE

Prin profilaxia cancerului mamar se înţelege totalitatea metodelor prin care se previne apariţia, evoluţia bolii şi dezvoltarea complicaţiilor. Metodele de profilaxie sunt în continuă schimbare datorită progresului în cunoaşterea cancerului la nivel molecular. Mai bine de 40% din totalul cancerelor poate fi prevenit prin evitarea unor factori de risc: alimentația, infecţii virale, fumat, radiaţii, trauma, stresuri, etc.

Profilaxia primară, se adresează persoanelor sănătoase, dar expuse factorilor de risc modificabili. Scopul este reducerea frecvenţei cancerului mamar prin îndepărtarea factorilor de risc.

Profilaxia secundară este adresată persoanelor cu leziuni benigne și stări precanceroase, depistate prin screening. Depistarea și tratamentul la timp a acestor patologii micșorează considerabil riscul apariției cancerului glandei mamare.

Profilaxia terţiară se adresează pacientelor diagnosticate cu cancer. Se urmăreşte prevenirea recidivei sau a metastazelor şi diminuarea efectelor secundare produse de tratamentul specific.

Bibliografie

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. Accessed September 12, 2019.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2018: 126-142.
3. Biroul Național de Statistică, Ocrotirea sănătății, Morbiditatea populatiei la 100 000 locuitori pe Raioane/Regiuni, Clase de boli, Ani si Indicatori, actualizat în decembrie 2017.
4. Cancer Registru Național, IMSP Institutul Oncologic, accesat 21 noiembrie 2018.
5. Protocolul Clinic Național PCN-102 "Cancerul glandei mamare" din 07.08.2019.
6. Krop I, Ismaila N, Andre F et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline focused update.J Clin Oncol 2019;35:2838–2847.
7. Arbeitsgemeinschafts Gynecologische Oncologie e.v. Guidelines Breast. Version 2018.1
8. Weigelt B, Peterse JL, van't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. Nat Rev Cancer.;5:591–602, 2019.
9. Ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie. Cancerul mamar. România, 2019
10. Kuerer HM, Smith BD, Chavez-MacGregor M, et al. DCIS Margins and Breast Conservation: MD Anderson Cancer Center Multidisciplinary Practice Guidelines and Outcomes. J Cancer. 2017;8(14):2653-2662
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Breast Cancer. Version 3.2018 — October 25, 2018. NCCN.org
12. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v8-30.
13. Bulat I. Tratamentul medical al tumorilor maligne: Recomandări practice. Chișinău. Tipografia Sirius; 2018.
14. Harbeck N, Gluz O. Neoadjuvant therapy for triple negative and HER2-positive early breast cancer. Breast. 2018 Aug;34 Suppl 1:S99-S103.
15. Gaurav A, Gupta V, et al. Practical consensus recommendation for Paget's disease in breast cancer. Soth Asian J Cancer 2018, 7(2), 83-86.
16. Foster RS Jr. The biologic and clinical significance of lymphatic metastases in breast cancer. Surg Oncol Clin N Am.;5:79–104, 2019.
17. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Axillary Dissection in Breast Cancer: Results in a Large Series. J Natl Cancer Inst. 2019;91:368–73.

CAPITOLUL

IV TUMORILE CAVITĂȚII TORACICE

4.1. CANCERUL BRONHOPULMONAR

Valentin Martalog, Corneliu Prepeliță, Sergiu Brenișter

Date istorice

Cancerul bronhopulmonar (CBP) rar întâlnit şi confundat în antichitate cu alte maladii pulmonare, a fost semnalat pentru prima dată în sec. XVI de Paracelsus şi de Agricola la minerii din Saxonia (1531). Sub formă de ftizie canceroasă a fost descris la începutul sec. XIX de către Bayle (1810). La sfârșitul anilor 1840, autorul britanic Hasse a găsit nu mai mult de 22 de cazuri de cancer pulmonar publicate vreodată. În 1912, Adler a identificat doar 374 de cazuri publicate.

În perioada anilor 1852-1896, cancerul pulmonar alcătuia 0,19%. Mai apoi, în sec. XX s-a constatat răspândirea acestei maladii şi către anul 1915 a atins cifra de 3,7%. Creşterea morbidităţii prin cancer bronhopulmonar urma un traiect neuniform şi a căpătat un caracter stabil după finele primului război mondial în ţările industrial dezvoltate (Marea Britanie, Germania, SUA).

Epidemiologie

În prezent, cancerul pulmonar este printre cele mai frecvente tipuri de cancer în lume, numărul bolnavilor estimându-se la peste 6 milioane. În anul 2018, statistica globală estimează 2 milioane de cazuri noi de cancer pulmonar la nivel mondial și 1,8 milioane de decese în urma acestei maladii.. Noile cazuri estimate de cancer pulmonar în SUA pentru 2018 sunt de 121.680 pentru bărbați și 112.350 pentru femei, pentru un total de 234.030, echivalentul a 641 de cancere pulmonare diagnosticate pe zi. Carcinomul pulmonar este al 2- lea cel mai frcvent diagnosticat aflându-se în spatele cancerului de prostată pentru bărbați și cancerul de sân pentru femei. În 2018, cancerul pulmonar reprezintă 14% din cancerele noi la bărbați și 13% din cancerele noi la femei din SUA. Mortalitatea în urma cancerului pulmonar în 2018 a fost de 83.550 pentru bărbați și 70.500 pentru femei, aproximativ 25% din decesele anuale de cancer în SUA. Datorită inițiativelor de combatere a tabagismului, în SUA a fost înregistrată o scădere de 455 a deceselor de cancer pulmonar masculin între 1990 și 2015, iar decesele prin cancer pulmonar la femei au scăzut cu 19% în perioada 2012 – 2015**.**

La nivel mondial, incidența cancerului bronhopulmonar este în creștere. Ratele de cancer pulmolnar la bărbați sunt considerabil mai mari în țările dezvoltate decât cele mai puțin dezvoltate, preponderent legate de obiceiurile de fumat, dar incidența generală scade la bărbații din țările dezvoltate din cauza politicilor de control al tutunului. Incidența cancerului pulmonar la femei în Europa este în creștere. În 2017 acesta a depășit ratele de mortalitate a cancerului de sân pentru prima dată, decesele cauzate de cancer pulmonar fiind de 14.6 la 100.000, comparativ cu 14 la 100.000 pentru cancerul de sân.

Incidența estimată a cancerului bronhopulmonar în lume anul 2018

Incidența Ca pulmonar în lume la 100,000 locuitori	Incidența Ca pulmonar în lume la Bărbați	Încidența Ca pulmonar în lume la Femei
Ungaria –56,7	1. Ungaria – 77,4	1. Ungaria – 41,4
Serbia –49,8	2. Serbia – 71,6	2. Danemarca – 36,3
Caledonia – 42,3	3. Turcia – 70,6	3. Olanda – 32,7
Grecia – 40,5	4. Grecia – 67,8	4. Islanda – 32,5
5. Muntenegru – 39,7	5. Muntenegru – 62,9 Locul 21 România – 50,7 Locul 22 Moldova - 50,5	5. Serbia – 30,9

Incidența înaltă: America de Nord - 34,5; Europa – 29,8

Mortalitate înaltă: Europa – 23,5; America de Nord – 22,3; Asia – 19,6

Incidența scăzută: Africa – 5,5; America Latină – 11,8

Mortalitate scăzută: Africa – 5,3; America Latină – 10,6

(Global Cancer Observatory) 2018

Incidenţa bolnavilor cu cancer bronhopulmonar în Republica Moldova anii 2014-2018

Anii	Incidenţa	
2014	858	24,1
2015	890	25,0
2016	939	26,4
2017	853	24,0
2018	925	26,0

Cancerul pulmonar este cea mai frecventă tumoare malignă a plămânului ce se dezvoltă din epiteliul arborelui bronşic în 98%, iar în 2% din alveole. Dintre tumorile maligne, el este cel mai perfid, repede se dezvoltă şi se supune cu greu tratamentului. Cancerul pulmonar ocupă locul I printre decesele cauzate de toate tipurile de cancer. Pe parcursul a 70 de ani se atestă o creştere permanentă a cancerului pulmonar şi ocupă primul loc la bărbaţi în mai multe ţări ale lumii. Bărbaţii sunt afectaţi de cancer pulmonar de 7 – 10 ori mai frecvent în comparaţie cu femeile. Sunt progrese neesenţiale în ameliorarea tratamentului cancerului pulmonar. Din numărul bolnavilor trataţi chirurgical, peste 5 ani rămân în viaţă numai 20-35%. La baza supravieţuirii joase a bolnavilor trataţi de cancer pulmonar nu stă eficacitatea metodelor de tratament, ci tumora avansată în timpul depistării sau la începutul tratamentului.

Etiopatogenie

1. ***Rolul fumatului (tabagismul)***

În prezent, fumatul este recunoscut unanim de toate centrele mari medicale din lume ca principalul factor etiologic în dezvoltarea cancerului bronhopulmonar. După datele OMS, fumatul este înregistrat în 80-90% a cazurilor de cancer pulmonar. Republica Moldova se află printre ţările cu nivel înalt de tabagism, mai mult decât atât, 90% de fumători întrebuinţează ţigări cu conţinut sporit de gudron.

Conform datelor Asociaţiei Americane de combatere a cancerului, s-a constatat că frecvenţa cancerului pulmonar la nefumători a constituit 3,4 : 100 000, la persoanele care fumează până la un pachet/zi - 51,3 %ooo, la persoanele care fumează 1-2 pachete în zi - 143,9 : 100 000, iar la fumătorii ce consumă mai mult de 2 pachete în zi – 217,3 : 100 000.

Astfel, probabilitatea dezvoltării cancerului pulmonar la fumătorii înveteraţi este de cel puţin de 70 ori mai mare în comparaţie cu cel al nefumătorilor. Frecvenţa cancerului pulmonar la fumători este determinată de vârstă şi de perioada de tabagism. Riscul îmbolnăvirii este de 8,7 ori mai mare la cei ce fumează mai mult de 20 ani. Acele persoane care au început să fumeze până la 15 ani se pot îmbolnăvi de 24 ori mai frecvent de cancer bronhopulmonar, iar cei ce au început să fumeze după 25 ani de numai 5 ori.

În compoziţia chimică a tutunului intră un număr impunător de substanţe carcinogene dintre care cele mai impresionante sunt hidrocarburile policiclice de tip benzpiren, benzacridin. O particularitate patogenetică este constituită de pătrunderea fumului de ţigară în timpul inspiraţiei adânc în arborele bronşic şi reţinerea îndelungată a substanţelor carcinogene în contact cu mucoasa bronșică. În fumul de ţigară se conţine și izotopul radioactiv 210P0 cu perioada mare de înjumătăţire. Radiaţia rezultantă şi benzopirenul acţionează în primul rând asupra DNA din celulele ţesutului pulmonar, efectuînd schimbări mutagene şi renaştere canceroasă. Sinergismul acestor cancerogeni amplifică pericolul mutagen şi, ca urmare, dezvoltarea cancerului pulmonar la fumători.

Posibilitatea dezvoltării cancerului pulmonar la fumătorii pasivi a fost demonstrată în rezultatul investigaţiilor efectuate în SUA. Studiile din SUA, Regatul Unit și Australia au demonstrat, că persoanele care locuiesc cu fumători activi prezintă un risc de cancer pulmonar cu 20-30% mai mare, în timp ce persoanele care lucrează într-un mediu unde se fumează prezintă un risc cu 16-19% mai mare. Fumatul pasiv este responsabil de aproximativ 3400 dintre decese provocate de CBP în fiecare an în SUA.

2. ***Poluarea atmosferică şi cea profesională***

Alături de fumat, în patogenia cancerului pulmonar este incriminată şi poluarea atmosferică specifică marilor aglomerări urbane. Anual, pe globul pământesc se ard 2,5 mlrd tone de cărbune, lucrează sute de milioane de motoare de automobile, avioane, tractoare şi alte motoare, fumul cărora, în rezultatul arderii incomplete a carburanţilor, conţine hidrocarburi aromatice policiclice şi alte substanţe cancerigene. Concomitent a crescut numărul substanţelor chimice toxice şi a îngrăşămintelor minerale folosite în agricultură.

Agenţia Internaţională de Studiere a Cancerului din Lyon (Franţa) a efectuat investigaţii speciale cu privire la depistarea substanţelor cancerigene sub formă de aerosol.

Cele mai periculoase s-au dovedit a fi:

- ✓ arsenicul şi compuşii săi
- ✓ asbestul
- ✓ diclormetileterul
- ✓ cromul şi compuşii săi
- ✓ vinilclorid monomerul
- ✓ nichelul
- ✓ păcura
- ✓ funinginea

În Franţa, cancerul bronhopulmonar se consideră o maladie profesională a lucrătorilor industriei de prelucrare a asbestului. În SUA, lucrătorii antrenaţi în prelucrarea cromului au un risc de dezvoltare a cancerului pulmonar de 10-20 ori mai mare decât restul populaţiei.

Se citează de asemenea rate mai crescute ale morbidităţii prin cancer pulmonar la *mineri, siderurgi, mecanizatori, şoferi*. Şi mai periculos este faptul că morbiditatea net mai sporită a cancerului bronhopulmonar este înregistrată printre lucrătorii cu noxe profesionale, fumători.

3. Radiaţia ionizantă

Iradierea externă a populaţiei are impact negativ asupra morbidităţii oncologice, mai mult decât atât, acţiunea carcinogenă a radiaţiei se manifestă şi peste zeci de ani.

În urma accidentului de la staţia atomică din Cernobâl (aprilie 1986) a fost înregistrat un fond radioactiv mărit şi pe teritoriul R. Moldova. Sunt alarmante afirmaţiile specialiştilor din Institutul de igienă radioactivă din or. Sankt-Petersburg care susţin, că morbiditatea prin cancer pulmonar în urma accidentului atomic din Cernobâl va începe să crească începând cu anii 2000.

Iradierea profesională implică un risc cancerigen considerabil. Cancerul pulmonar la minerii ce dobândesc uraniu din SUA a fost depistat de 10 ori mai frecvent decât la populaţia generală. În regiunea Celeabinsk, morbiditatea prin cancer pulmonar depăşeşte cu 30% nivelul mediu al Federaţiei Ruse.

4. Factorul genetic

Predispunerea ereditară a cancerului pulmonar a fost semnalată încă în anul 1913 de C. Weller, însă acestui fapt mult timp nu i s-a atras atenţia cuvenită.

Dovada intervenţiei certe a unui factor genetic în etiologia cancerului pulmonar o constituie în primul rând frecvenţa sporită a antecedentelor familiale canceroase (20 – 30% din cazuri).

Frecvenţa net mai sporită (de 14 ori) a cancerului pulmonar a fost înregistrată la fumătorii cu antecedente canceroase în familie compratativ cu cei fără de astfel de antecedente.

5. Factorul imun

Incidenţa sporită a maladiilor oncologice a fost înregistrată la persoanele cu imunodeficit primar şi bolnavii după transplant de organe. Aproximativ la 1,2% recipienţi cu transplant de rinichi s-a constatat dezvoltarea tumorilor maligne.

Plămânului i se atribuie un rol primordial în apărarea imunologică a organismului. Toate stările ce impun imunosupresia favorizează activizarea proceselor cronice pulmonare, formarea focarelor de pneumoscleroză, metaplazia şi atipia epiteliului. Epiteliul bronşic are tendinţa spre displazie şi formarea focarelor de carcinom *in situ*.

6. Agenţii virali

Agenţii virali prezintă un risc posibil, încă insuficient studiat în dezvoltarea cancerului pulmonar.

Agentul viral ca factor etiologic în dezvoltarea cancerului pulmonar, este citat în mai multe lucrări experimentale. De exemplu N.A. Maximovici (1978)a depistat mai frecvent carcinomul pulmonar la şoarecii contaminaţi cu virusul gripei A2. Se constată o corelaţie dintre acţiunea nefavorabilă a virusului exogen asupra celulelor mucoasei căilor respiratorii. Ca rezultat, are loc formarea focarelor de pneumofibroză, cicatriciilor postinflamatorii, considerate drept stări precanceroase.

7. ***Factorul social***

În ţările din Occident, neoplasmul pulmonar este înregistrat mai rar în familiile din pătura socială bine asigurată material.

Se citează rate mai crescute de mortalitate prin cancer pulmonar de (3 ori mai mult) la muncitorii necalificaţi faţă de categoria de muncitori cu calificare înaltă.

Intervin şi alţi factori de ordin mediu-social, economic: pauperismul, etilismul, depresiuni psihice, migraţiile de populaţie.

8. Alţi factori cu risc oncologic

Factorul iatrogen carcinogen în dezvoltarea cancerului bronhopulmonar a fost semnalat în urma tratamentului radioterapic şi combinat al unui limfom malign.

J.F. Kestner (1977) a descris dezvoltarea cancerului pulmonar la 3 bolnavi peste 7-11 ani după radioterapia mediastinului pentru un limfom.

O sursă de iradiere a ţesutului pulmonar o constituie investigaţiile radiologice medicale. În majoritatea ţărilor 50% din investigaţiile radiologice le revin organelor cutiei toracice.

Este notat faptul, că riscul îmbolnăvirii de cancer pulmonar la bolnavii cu tuberculoză trataţi în faza activă sau de continuare investigaţi radiologic este de 5-10 ori mai înalt în comparaţie cu toată populaţia.

STĂRILE PRECANCEROASE

Un loc distinct în dezvoltarea cancerului pulmonar îl ocupă patologia cronică specifică şi nespecifică. În special este notabilă apariţia cancerului pulmonar în regiunea cicatricei post tuberculoase sau post pneumonice.

Procesele pulmonare cronice nespecifice cauzează proliferarea epiteliului cu atipie, lăsându-l pe traiectul dezvoltării unui proces malign.

Afecţiunilor precanceroase localizate la nivel pulmonar le pot fi atribuite bronşitele cronice, pneumoscleroza, formele cronice ale tuberculozei pulmonare, bronțectaziile, silicoza, asbestoza, antracoza etc. Nu pot fi ignorate nici tumorile pulmonare benigne (adenomul, papilomul).

Formele clinico-anatomice ale cancerului bronhopulmonar

În prezent, este acceptată divizarea cancerului pulmonar în central cu localizare iniţială în bronhiile primare, lobare, segmentare şi cancer periferic, care se dezvoltă din bronhiile mici.

1. Cancerul central creşte:
   - endobronşic
   - peribronşic nodular
   - ramificat
   - mixt
2. Cancerul periferic se întâlneşte sub formă de:
   - tumoare sferică
   - tip pneumonic
   - apical (cu sau fără sindromul Pancoast-Tobias)
3. Forme atipice
   - mediastinală
   - carcinomatoză miliară
   - hepatică
   - osoasă
   - cerebrală
   - etc.

Metastazarea cancerului pulmonar

Căile de metastazare a cancerului pulmonar sunt: limfogenă, hematogenă şi mixtă.

Prin metastazarea limfatică sunt afectate următoarele grupuri de ganglioni limfatici:

- mediastinali superiori: paratraheali superiori, pre- şi retrotraheali, paratraheali inferiori (inclusiv şi ganglionii V. azigos)
- aortali: nodulii ferestrei aortrale, aortei ascendente sau nervului diafragmal

- mediastinali inferiori: nodulii la bifurcaţia traheei şi nodulii ligamentului pulmonar inferior
- prehilari
- interlobari
- lobari
- segmentari

Metastazarea hematogenă a cancerului pulmonar

Metastaze în creier se întâlnesc în 40% cazuri. Atrage atenţia faptul, că la fiecare al doilea pacient metastazele sunt depistate mai devreme decât focarul primar şi din motivul acesta, o bună parte din bolnavi sunt direcţionaţi în secţiile de neurochirurgie. Preponderent, focarul este situat în regiunea frontală şi occipitală, apoi în cerebel.

Metastaze în ficat – sunt înregistrate în 40% cazuri în parenchimul ficatului.

Metastaze în oase - sunt semnalate la 30% de pacienţi. Mai frecvent este afectată porţiunea toracică şi lombară a coloanei vertebrale, oasele bazinului, coaste, oase tubulare (humerusul, femurul). În 20% din cazuri sunt înregistrate fracturi patologice.

Metastaze în glandele suprarenale – sunt înregistrate în 30% cazuri. De obicei, metastazele se localizează în substanţa medulară şi funcţia cortexului adrenal suferă puţin.

Metastaze în rinichi – sunt notate la 20% pacienţi cu cancer pulmonar. De regulă, ele sunt mici şi evoluează asimptomatic.

Clasificarea histologică a cancerului bronhopulmonar

Structura anatomică complicată a plămânului care include arborele bronşic, parenchimul, sistemul arterial, venos, limfatic şi neurotic, ţesutul conjunctiv interalveolar impune dezvoltarea tumorii maligne cu structură histologică vastă.

1. Carcinom pavimentos (epidermoid) 30 – 35%
   - cu keratinizare
   - fără keratinizare
2. Carcinom macrocelular 10%
   - cu celule gigante
   - cu celule clare
3. Carcinom anaplazic cu celule mici (microcelular) 20%
   - cu celule “în bob de ovăs”
   - cu celule polimorfe
   - fuziform
   - cu celule sferice
4. Adenocarcinom: 25 – 35%
   - acinar
   - papilar
   - bronhioloalveolar
   - solid

CLASIFICAREA CLINICĂ TNM, GENEVA, 2017

T -Tumora primară

Tx - Tumora primară nu poate fi evaluată sau există tumoră dovedită prin prezenţa celulelor maligne în spută sau lavaj bronhoalveolar, dar nevizualizată la examinarea imagistică ori la bronhoscopie

T_0 - Nu există dovezi ale tumorii primare Tis Carcinom *in situ*

T_1 - Tumoră de 3 cm sau mai puţin în dimensiunea maximă, înconjurată de plămân sau de pleura viscerală, fără dovadă bronhoscopică a invaziei, mai apropiată de bronhia lobară (de ex., nu în bronhia principală)

T_{1a} - Tumoră de 1 cm sau mai puţin în dimensiunea maximă

T_{1b} - Tumoră mai mare de 1 cm, dar nu mai mult de 2 cm în dimensiunea maximă

T_{1c} - Tumoră mai mare de 2 cm, dar nu mai mult de 3 cm în dimensiunea maximă

T_2 - Tumoră mai mare de 3 cm, dar nu mai mult de 5 cm; sau tumoră cu oricare dintre următoarele caracteristici. Invadează bronhia principală indiferent de distanţa până la carină, dar fără implicarea carinei. Invadează pleura viscerală. Asociată cu atelectazie sau pneumopatie obstructivă care se extinde la regiunea hilară, implicând o parte sau întreg plămânul

T_{2a} - Tumoră mai mare de 3 cm, dar nu mai mult de 4 cm în în dimensiunea maximă

T_{2b} - Tumoră mai mare de 4 cm, dar nu mai mult de 5 cm în în dimensiunea maximă

T_3 - Tumoră mai mare de 5 cm, dar nu mai mult de 7 cm în dimensiunea maximă sau care invadează direct oricare dintre următoarele: pleura parietală, peretele toracic (inclusiv tumorile de sulcus superior), nervul frenic, pericardul parietal; sau nodul (i) tumoral(i) separaţi în acelaşi lob ca tumora primară

T_4 - Tumoră mai mare de 7 cm sau cu orice dimensiune care invadează oricare dintre următoarele: diafragmul, mediastinul, inima, vasele mari, traheea, nervul laringeu recurent, esofagul, corpul vertebral, carina; nodul(i) tumoral(i) separaţi într-un lob ipsilateral diferit de tumora primară

N - Ganglioni limfatici regionali

N_x - Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluaţi

N_0- Nu există metastaze în ganglionii limfatici regionali

N_1- Metastaze în ganglionii limfatici peribronhiali şi/sau hilari ipsilaterali şi în ganglionii intrapulmonari, inclusiv prin extensie directă

N_2 - Metastaze în ganglion(ii) limfatic(i) mediastinal(i) ipsilateral(i) şi/ sau subcarinal(i)

N_3- Metastaze în ganglion (ii) limfatic (i) mediastinal(i) controlateral(i), hilari controlaterali, scaleni ipsilaterali ori controlaterali sau supraclaviculari

M - Metastaze la distanţă

M_0 - Fără metastaze la distanţă

M_1 - Prezenţa metastazelor la distanţă Nodul(i) tumoral(i) separat(ţi) într-un lob controlateral; tumoră cu noduli pleurali sau pericardici ori efuziune pleurală sau pericardică malignă

M_{1b} - Metastază extratoracică singulară într-un singur organ, multiple metastaze extratoracice într-unul sau mai multe organe

STADIALIZARE

Carcinom ocult	Tx	N_0	M_0
Stadiul 0	Tis	N_0	M_0
Stadiul IA	T_1	N_0	M_0
Stadiul IA_1	T_1	N_0	M_0
	T_{1a}	N_0	M_0
Stadiul IA_2	T_{1b}	N_0	M_0
Stadiul IA_3	T_{1c}	N_0	M_0
Stadiul IB	T_{2a}	N_0	M_0
Stadiul IIA	T_{2b}	N_0	M_0
Stadiul IIB	T_{1a-c},$T_{2a,b}$	N_1	M_0
Stadiul IIIA	T_{1a-c},$T_{2a,b}$	N_2	M_0
	T_3	N_1	M_0
	T_4	N_0, N_1	M_0
Stadiul IIIB	T_{1a-c},$T_{2a,b}$	N_3	M_0
	T_3,T_4	N_2	M_0
Stadiul IIIC	T_3,T_4	N_3	M_0
Stadiul IV	Oricare T	Oricare N	M_1
Stadiul IVA	Oricare T	Oricare N	M_{1a}, M_{1b}
Stadiul IVB	Oricare T	Oricare N	M_{1c}

EVOLUŢIA CLINICĂ A CANCERULUI BRONHOPULMONAR

Manifestările clinice ale cancerului bronhopulmonar constau din *simptome primare*, legate nemijlocit de creşterea tumorii, *semne secundare* ce apar în urma complicaţiilor în timpul creşterii tumorii şi *semne generale* care se dezvoltă în rezultatul

intoxicaţiei tumorale sau inflamatorii. Manifestările clinice sunt în conformitate cu tipurile clinico-anatomice ale cancerului pulmonar.

Trebuie de menţionat faptul că un cancer bronhopulmonar, indiferent de localizarea iniţială, mult timp se dezvoltă asimptomatic (în deosebi cel periferic).

Din punct de vedere clinic, se determină trei perioade de dezvoltare a cancerului bronhopulmonar:

Prima perioadă a cancerului bronhopulmonar evoluează asimptomatic, tumora se află în faza iniţială de dezvoltare şi decurge fără manifestări clinice şi radiologice. Prezenţa tumorii la această etapă poate fi determinată prin depistarea celulelor atipice în spută şi secretul bronșic citologic. Aceste tumori sunt denumite cancer bronhopulmonar radio-negativ.

În **perioada a doua**, tabloul clinic la fel lipseşte, însă investigaţiile radiologice pun în evidenţă opacitate la nivel pulmonar, semn al tumorii maligne. Această perioadă se numeşte cancer pulmonar radiologic pozitiv cu evoluţie asimptomatică.

Perioada a treia de dezvoltare a cancerului bronhopulmonar decurge cu manifestări clinice şi radiologice.

Mai dificilă este depistarea tumorii în perioada, când lipsesc semnele clinice. În această perioadă este necesară depistarea cancerului pulmonar la persoanele cu risc oncologic: bărbaţii în vârstă de 40-50 de ani şi cu vechime mare de fumător şi pacienţii cu afecţiuni cronice pulmonare specifice şi nespecifice.

Pentru ei este necesară colectarea sputei şi examinarea citologică a celulelor atipice pe parcursul anului. Însă această metodă prezintă cheltuieli mari, este greu de înfăptuit şi întrebuinţată pe scară largă.

În perioada preclinică de dezvoltare a cancerului pulmonar este necesar de efectuat radiografia digitală a populaţiei. Mai mult decât atât, cu ajutorul ei pot fi depistate formele timpurii ale tuberculozei pulmonare, limfadenopatiile mediastinale, tumorile benigne şi maladiile cronice pulmonare nespecifice.

Este important faptul, că radiografia digitală trebuie efectuată la contigentul dat de bolnavi nu mai puţin de odată pe an. Persoanele cu afecţiuni pulmonare depistate deja prin radiografie digitală trebuie supuse unor investigaţii suplimentare în continuare.

Evoluţia clinică a cancerului bronhopulmonar depinde de locul apariţiei tumorii, caracterul, direcţia creşterii şi de forma anatomică.

Manifestările clinice ale cancerului pulmonar central

- Tusea apare reflector la 80 – 90% de bolnavi. La început este seacă, și deranjează permanent bolnavul. Ulterior, odată cu obstruarea bronhiei, tusea este însoţită de eliminări de spută mucoasă sau muco-purulentă.
- Hemoptizia se întâlnește la 50% de pacienți sub formă de striuri de sânge roşu, ulterior se pot depista şi cheaguri de sânge.

- Dispneea este prezentă la 30 – 40% de bolnavi. Ea este provocată de obstruarea lumenului bronhiei sau de component hemodinamic (comprimarea vaselor sanguine de către tumoare).
- Durerile în torace de partea afectată se întâlnesc la 60 – 65% de pacienţi.

Trebuie de menţionat faptul, că pentru cancerul central sunt caracteristice pneumoniile de origine obturatorie.

Evoluţia clinică a cancerului pulmonar periferic

Cancerul pulmonar periferic se întâlneşte mai des sub forma sferică a tumorii. Acest tip de cancer afectează bronhiile mici, evoluează timp mai îndelungat asimptomatic, clinic se manifestă în stadiu avansat. De obicei el este depistat întâmplător prin metoda radiologică. Manifestările clinice apar când tumora creşte în structurile şi organele adiacente sau se extinde spre hil (centralizarea procesului).

Durerile în torace din porţiunea afectată se dezvoltă lent şi se întâlnesc la fiecare al 10-lea bolnav cu cancer pulmonar periferic. Iniţial îl deranjează pe bolnav în timpul inspiraţiei, apoi devin permanente. Mai frecvent apar când este afectată pleura şi peretele toracic.

Tusea, dispneea se instalează în caz de implicare a bronhiei (centralizarea procesului) însă ele nu sânt semne timpurii ca şi la cancerul central.

În afară de simptomele pulmonare, cancerul pulmonar este însoţit şi de semne generale: *scăderea capacităţii de muncă, slăbiciune generală, indispoziţie, pierdere ponderală* etc.

Evoluţia clinică a cancerului pulmonar periferic cu sindromul Pancoast-Tobias

Forma apicală manifestată prin sindromul Pancoast-Tobias (primul l-a descris în 1924, cel de al 2-lea în 1932), se caracterizează prin:

- opacitate radiologic depistată în apexul pulmonar
- dureri în articulaţia umărului
- dereglarea sensibilităţii pielii
- sindromul Claude-Bernard-Horner
- induraţia regiunii supraclaviculare
- atrofia muşchilor se determină pe tot traiectul membrului superior
- liza costală mai frecvent a arcurilor posterioare I-III şi corpurilor vertebrale adiacente.

Sindromul Claude-Bernard-Horner (mioză, enolftalmie, ptoză palperabilă şi dereglări de secreţie lacrimară) este cauzat de afectarea trunchiului simpatic cervical. În cazul unei leziuni excitante simpatice cervicale se instalează sindromul Pourfour du Petit-midrează exoftalmie (retragerea pleoapelor) și hiperhidroză.

SINDROAMELE PARANEOPLAZICE

Sindroamele paraneoplazice se întâlnesc la 10-20% de pacienţi cu cancer bronhopulmonar. Apariţia lor este determinată de faptul că celulele tumorale elimină diverse substanţe biologice active cum ar fi hormoni, antigeni, capabili de a provoca în organe şi ţesuturi reacţii hormonale respective sau autoimune. Aceste sindroame se manifestă prin aşa numite *„măşti”* ale maladiei, unele din ele purtând denumiri concrete.

Sindromul Pierre-Marie-Bamberger (osteoartropatia hipertrofiantă pulmonară) se exprimă prin îngroşarea şi sclerozarea oaselor tubulare şi metatacarpiene sub formă de „baghete ale toboşarului” (Fig.1), dureri şi edeme în regiunea articulaţiilor mari. Fig.2

Tabloul clinic al disacromeliilor are o valoare semiologică foarte diferită. Hipocratismul digital simplu este notat şi în sindroamele „reumatismale”. Însă, osteoartropatia hipertrofică pulmonară este întâlnită de cele mai multe ori în asociere cu cancerul pulmonar şi alcătuieşte 65-75% din cazuri.

Referitor la tipul histologic al carcinomului pulmonar, mai mulţi autori au constatat o predominanţă a cancerelor epidermoide care alcătuiesc 75% din disacromeliile majore.

Fig. 1. *Degete sub formă de „baghete ale toboşarului”*

Fig. 2. *Edem al articulației talocrurală*

Sindromul Şchwartz-Barter se caracterizează prin asocierea unei urini hipertonice cu hiponatremie, funcţii renale şi suprarenale normale şi o producere crescută de hormon antidiuretic caracteristice în special pentru cancerul microcelular.

Sindromul Lambert-Iton se întâlneşte în formele slab diferenţiate ale cancerului pulmonar şi se caracterizează prin slăbiciune musculară asemănătoare miasteniei, însă spre deosebire de ea acest semn se instalează în partea proximală a membrelor inferioare şi dereglări ale funcţiei bazinului mic.

Altă deosebire este că în miastenie lucrul muşchilor provoacă istovirea totală a puterii musculare în comparaţie cu sindromul Lambert-Iton la care mişcările continuă conduc la restabilirea puterii musculare iniţiale. Acest sindrom se stabileşte mai frecvent la 3-6 luni până la apariţia altor semne clinice ale cancerului pulmonar.

Sindromul Cushing se caracterizează printr-o dizarmonie a repartiţiei grăsimii, cu un facies lunar eritrozic, hipertensiune arterială, creştere ponderală, dezvoltarea unei miastenii, adesea pseudo-paralitic probabil prin hipocaliemie şi apariţia diabetului zaharat.

Asocierea unei maladii Cushing cu hipocaliemie şi alcaloză pledează foarte mult în favoarea unei neoplazii. Se pare că aceste modificări se datorează unei hipersecreţii, nu atât de aldosteron cât de glucocorticoizi.

Semnele clinice tardive ale cancerului pulmonar sunt determinate de creşterea tumorii în organele adiacente şi metastaze la distanţă.

În caz de creştere a tumorii în pleură cu diseminarea ei pe foiţele pleurale, apare pleurezia exudativă seroasă, mai rar hemoragică.

Durerile violente în torace se instalează în rezultatul creşterii tumorii maligne în peretele toracic.

Creşterea tumorii spre mediastin sau comprimarea structurilor anatomice ale lui provoacă sindromul mediastinal compresiv: antrenarea în proces a n. recurent – disfonie, dispnee şi dereglări cardiace.

Datorită lezării nervului diafragmatic apare paralizia hemidiafragmului, disfagia – în caz de compresie a esofagului.

Cefaleea, cianoza şi împăstarea feţei, edemul regiunii cervicale, dilatarea reţelei venoase subcutane a gâtului şi a părţii anterioare pectorale se instalează în rezultatul compresiei venei cava superioară.

Fig. 3. *Sindromul de venă cavă superioară: edem al feţei, gâtului, membrului superior pe dreapta*

Fig. 4. *Dilatarea venelor subcutane ale toracelui în sindromul de venă cavă superioară*

Semnelor tardive le sunt atribuite depistarea ganglionilor limfatici măriţi, îndeosebi cei supraclaviculari şi cervicali, distrucţia tumorii şi a parenchimului pulmonar atelectaziat (eliminări de spută purulentă, hemoragii pulmonare, febră înaltă, frisoane), caşexie.

Uneori predomină manifestările clinice ale metastazelor la distanţă. Metastazarea în creier favorizează hipertensiunea intracraniană şi ca rezultat se instalează cefaleea, greţurile, vomele, dereglările psihice.

Simptomele caracteristice pentru metastaze hepatice sunt: hepatomegalia, dureri în hipocondriul drept, suprafaţă neuniformă a ficatului şi duritate hepatică la palpare.

Metastazele în oase se manifestă prin durere, implicarea măduvei spinării este însoţită de paralizie.

DIAGNOSTICUL RADIOLOGIC AL CANCERULUI BRONHOPULMONAR

Este indiscutabil aportul metodei radiologice în diagnosticul cancerului pulmonar. *Examenul radiologic include:*

a) radiografia digitală – cea mai simplă metodă precoce de depistare a cancerului bronhopulmonar

b) radiografia toracică în două proiecţii (de faţă şi profil) constituie metoda obiectivă şi de bază în diagnosticul tumorilor pulmonare

c) tomografia pulmonară are scopul de a disocia imagini pulmonare tumorale suprapuse, complexe sau asociate cu alte imagini pulmonare nespecifice inflamatorii:

- tomografia anterioară în secţiune a bifurcaţiei traheei permite aprecierea stării traheei, bronhiilor principale, intermediară şi a grupurilor principale de ganglioni limfatici mediastinali
- tomografia anterioară a hilului pulmonar permite vizualizarea bronhiilor lobare şi segmentare
- tomografia de profil – aprecierea bronhiilor inferioare şi a lobului mediu.

Imaginea radiologică pune în evidenţă localizarea, dimensiunile opacităţii pulmonare, legătura ei cu arborele traheobronşic, vasele sanguine ale hilului pulmonar şi mediastinului, pleura şi alte structuri anatomice ale toracelui.

Majoritatea neoplasmelor pulmonare sunt de origine bronşică, iar aspectele radiologice realizate depind de localizarea tumorii la nivel de bronhie.

Neoplasmul bronhopulmonar cu evoluţie intrabronşică provoacă modificări de ventilaţie ale plămânului interesat. Emfizemul segmentar sau lobar apare în rezultatul obstrucţiei parţiale şi complete a bronhiei. El se instalează în urma unui mecanism de ventil expirator în care evacuarea aerului din bronhia afectată este mai diminuată şi acumularea lui în exces în plămân.

Obstrucţia bronşică parţială poate favorizea şi un mecanism de ventil inspirator care duce la reducerea cantităţii de aer inhalat. Ambele aspect radiologice sunt, de fapt, faze incipiente ale evoluţiei unui neoplasm bronşic obstruant care pot trece pe neobservate şi necesită a fi căutate cu mare atenţie şi urmărite radiologic în timp.

Atelectazia lobară sau segmentară este expresia radiologică a unei obstrucţii totale a bronhiei de procesul tumoral. Ea apare sub forma unei opacităţi segmentare, lobare sau a unui întreg hemitorace (în caz de obstrucţia unei bronhii primare).

- *Opacitatea* atelectaziată este omogenă, delimitată scizural şi de intensitate sporită. Atelectazia provoacă retracţia parţială sau totală a hemitoracelui respectiv (depinde de volumul pulmonar interesat) cu atracţia mediastinului de aceeaşi parte şi ridicarea hemidiafragmului. În caz de suprainfectare a atelectaziei, intensitatea opacităţii devine neomogenă şi crescută şi pot apărea microabcese (aspect de fagure de miere) sau excavări.
- *Zona de atelectazie* poate să dispară (parţial sau total) în rezultatul tratamentului antibacterial şi a restabilirii tranzitorii a lumenului bronhiei. În aceste cazuri, se creează impresia că procesul este lichidat şi pot fi comise greşeli diagnostice.
- Pentru cancerul cu creştere endobronşică mai sunt caracteristice şi pneumoniile – focare mai mari în segmentul sau lobul respectiv.
- Aspectul radiologic al cancerului pulmonar peribronşic nodos apare sub forma unei opacităţi rotunde sau ovale, omogene, intense, contur neregulat şi cu mici ramificări perihilare. Această opacitate se poate contopi cu mediastinul sau deplasa spre câmpul pulmonar mijlociu.
- Cancerul peribronşic ramificat apare sub formă de opacitate în hil mai mult sau mai puţin sistematizată, cu opacităţi liniare ce pleacă din hil spre regiunea perihilară sau spre restul câmpului pulmonar. Opacităţile liniare pot fi sinusoase, bogate, întretăiate sau paralele.
- Tomografia regională permite o urmărire a lumenului bronşic cu depistarea opacităţii tumorale, cavităţi destructive în zona atelectazată, îngustarea şi amputarea bronhiilor mari (semnul bontului), ganglionii limfatici măriţi în hil şi mediastin.

Fig. 5. *Radiografia de faţă în cancerul pulmonar central pe dreapta. Plămânul drept micşorat în volum. Traheea deplasată spre dreapta (din partea afectată). Diafragmul pe dreapta deplasat în sus*

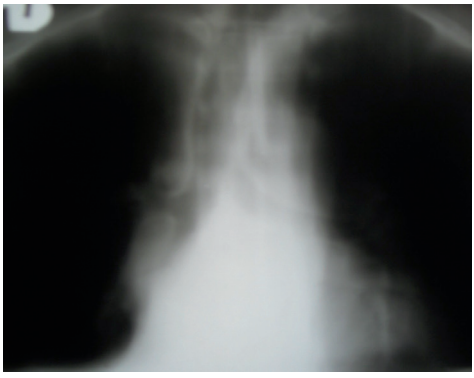


Fig. 6. *Tomografia pulmonară. Traheea deplasată spre dreapta. Îngustarea lumenului bronhiei intermediare pe dreapta*

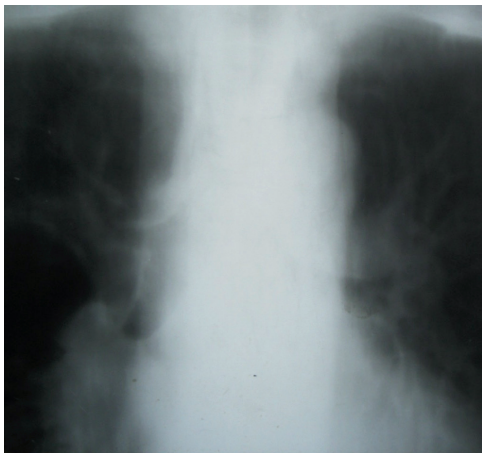


Fig. 7. *Tomografia pulmonară. Amputarea bronhiei intermediare (semnul bontului)*

Fig. 8. *Tomografia plămânului drept. Atelectazia lobului superior. Ampuția bronhiei lobului superior plămân drept*

Cancerulpulmonar periferic apare ca o opacitate tumorală de diferite dimensiuni. Conturul poate fi regulat, bine delimitat. De regulă, opacitatea este omogenă.

În evoluţie pot aparea neregularităţi ale conturului, ramificaţii fine dendritice cu caracter infiltrativ. De asemenea, tumora poate invada în bronhiile învecinate, creând condiţii necesare pentru apariţia unei zone de atelectazie pulmonară. În aceste cazuri opacitatea devine cu un contur şters neregulat, neomogen, greu de diferenţiat cu metastaza pulmonară.

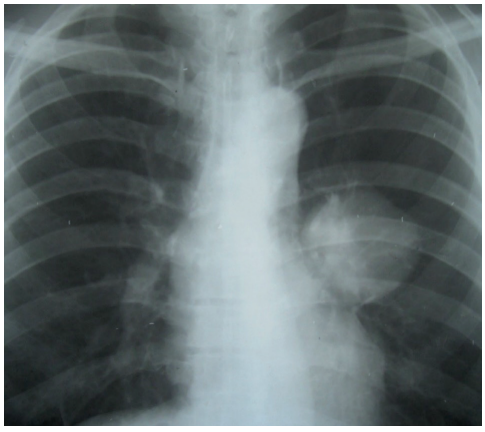


Fig. 9. *Radiografia toracică de față. Cancer periferic lob inferior plămân stâng*

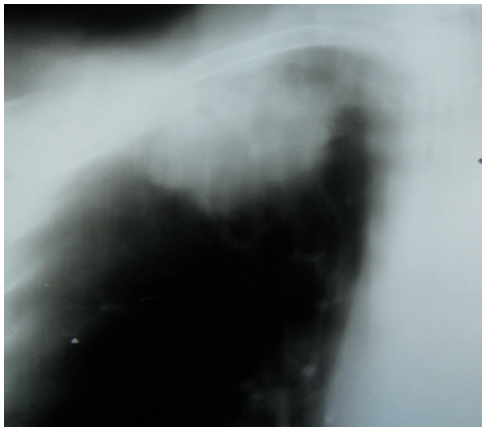


Fig. 10. *Aspectul tomografic al cancerului periferic lob superior plămân drept*

Cancerul periferic în distrucţie apare sub formă de cavitate cu pereţii îngroşaţi crenelaţi şi conturul lor neregulat.

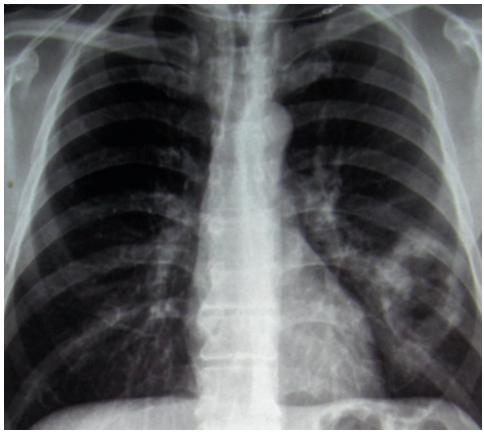


Fig. 11. *Cancer pulmonar periferic în distrucţie (excavat) lob inferior plămân stâng*

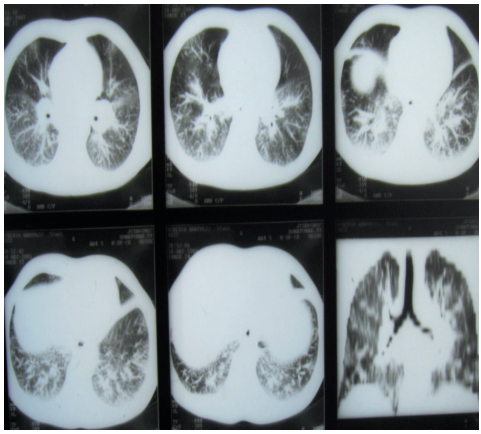


Fig. 12. *Tomografia computerizată a toracelui. Forma pneumonică a cancerului pulmonar*

Pentru *cancerul apical (Pancoast-Tobias)* este caracteristică erodarea primelor coaste (I-III). În formele mai timpurii, opacitatea vârfului pulmonar poate fi confundată cu pleurezia apicală, diverse forme de tuberculoză pulmonară sau tumori benigne. Pentru a determina localizarea tumorii (intrapulmonar sau extrapulmonar) este necesar de aplicat pneumotorace artificial cu examen radioscopic sau radiografic.

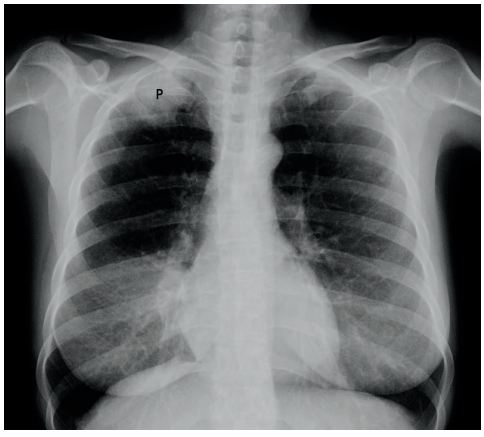


Fig. 13. *Radiografia toracică de faţă. Cancerul apexului pulmonar pe dreapta*

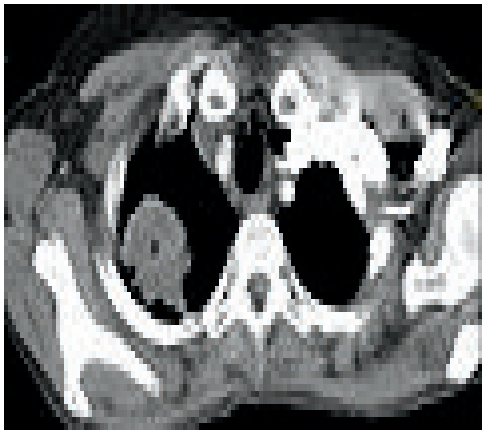


Fig. 14. *Tomografia computerizată. Cancerul apexului pulmonar pe dreapta*

Carcinomatoza miliară este o formă de metastazare pulmonară limfatică sau hematogenă şi se caracterizează printr-o multitudine de noduli mici. Ea se manifestă prin apariţia unui nodul pulmonar primar, iar restul sunt metastaze limfatice. Pot fi și metastaze hematogene care pornesc din alte organe (cancer hepatic, gastric, uterin etc.). Pentru a stabili radiologic că procesul este primar pulmonar trebuie de exclus localizarea tumorii în alte organe.

Fig. 15. *Canceromatoză miliară pulmonară*

Aspectul radiologic de neoplasm bronhopulmonar mediastinal se caracterizează prin evoluţia formaţiunii tumorale cu precădere la nivelul mediastinului. Mediastinul mijlociu şi parţial superior apar lărgite uni- sau bilateral, contur liniar sau policiclic, regiunile hilare pot fi mascate de lărgirea mediastinului sau pot avea aspectul radiologic al unor opacităţi ramificate.

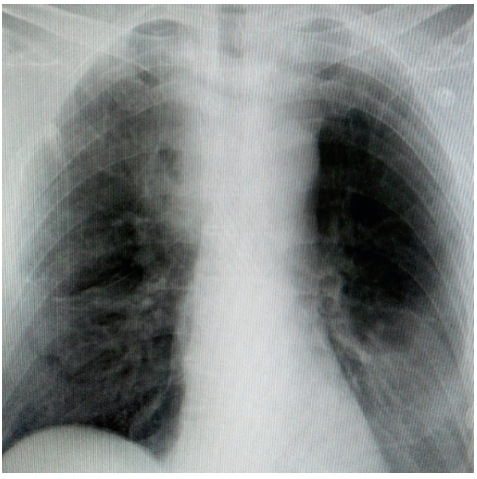


Fig. 16. *Forma medistinală a cancerului pulmonar pe dreapta. Mediastinul lărgit bilateral*

Fig. 17. *Sindromul de venă cavă superioară la bolnavul cu forma mediastinală a cancerului pulmonar: edem al feţei, gâtului, membrelor superioare, dilatarea venelor subcutane ale toracelui*

Diagnosticul diferenţial este foarte greu de efectuat cu adenopatiile metastatice, localizările ganglionare ale limfoamelor maligne, mediastinale specifice sau fibroase etc.

Tomografia computerizată este precedată de investigaţiile radiologice tradiţionale. Această metodă va oferi date precise asupra relaţiilor tumorii cu elementele anatomice mediastinale, va preciza existenţa maselor ganglionare la nivelul hilului pulmonar.

Tomografia computerizată poate fi utilizată cu succes şi la concretizarea schimbărilor extrapulmonare, îndeosebi metastaze în ficat, creier, oase, rinichi etc.

În imagistica medicală, dezvoltarea tehnică a adus un progres alcătuind astfel tehnologia PET/CT care a provocat în ultimul deceniu înnoiri revoluţionare în diagnosticul oncologic inclusiv şi a cancerului pulmonar. Metoda constă în îmbinarea investigaţiei PET (tomografie pe bază de emisie pozitronică) cu investigarea CT (tomografie computerizată). Cu ajutorul acestuia se poate diferenţia cu mare certitudine dacă modificarea este de natură benignă sau malignă. Examenele PET/CT fac posibilă detectarea unei modificări chiar de o mărime de numai câţiva milimetri.

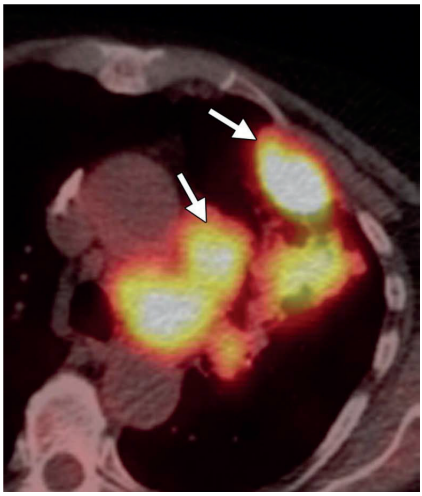


Fig. 18. *Examen PET/CT a toracelui. Cr periferic plămân stâng cu mt în g/l mediastinali şi peretele toracic*

MARKERII TUMORALI ÎN CANCERUL BRONHOPULMONAR

Marker tumoral – o proteină sau orice altă modificare specifică unei celule tumorale, care se corelează cu prezenţa unei tumori. În general, majoritatea markerilor utilizaţi până în prezent reprezintă substanţe circulante (proteine, carbohidraţi, lipide) determinate în sânge, urină, lavaj bronho-alveolar sau diverse exudate asociate mai mult sau mai puţin specific dezvoltării tumorale.

- Antigenul carcinoembrionic (CEA). Utilizarea lui în practică rămâne destul de redusă. Sensibilitatea determinării lui este numai de 30%.
- Lactat dehidrogenaza (LDH). Poate fi utilizat ca factor de prognostic în cadrul carcinomului microcelular.
- Antigenul asociat carcinomului epidermoid (squamos cell carcinoma antigen – SCCA). Sensibilitatea lui variază între 33-61% pentru carcinoamele non – microcelulare, fiind mai crescută în carcinomul epidermoid.

Markerii tumorali utilizaţi în practica curentă

- Enolaza neurom specifică (NSE) – O enzimă prezentă în celulele de origine neuroendocrină. Este utilă în determinarea carcinomului pulmonar microcelular. Sensibilitatea diagnostică depăşeşte 65% pentru stadiu limitat şi 90% pentru stadiul metastatic.

▪ Cyphra 21-1 – Este o analiză care măsoară fragmente de citocheratină existente în sânge. Testul cyfra 21-1 folosește doi anticorpi monoclonali specifici (KS19.1 și

BM 19.21) pentru citokeratina 19. Sensibilitatea pentru cancerul pulmonar cu celule mici, carcinom cu celule scuamoase și adenocarcinom este de 20%, 62% și 39%.

EXAMENUL BRONHOSCOPIC

Bronhoscopia este cea mai preţioasă investigaţie la care se apelează şi care, din păcate, nu se efectuează pretutindeni. Ea este indicată la toţi bolnavii pentru a depista atât afecţiunele centrale cât şi cele periferice pulmonare.

Scopul examenului bronhoscopic este:

- ❖ depistarea procesului tumoral în arborele traheo-bronşic şi plămâni, diferenţierea lui cu alte patologii neoncologice
- ❖ aprecierea răspândirii procesului în arborele traheo-bronşic
- ❖ confirmarea morfologică a tumorii
- ❖ aprecierea eficacităţii tratamentului procesului tumoral al arborelui traheo-bronşic
- ❖ bronhoscopii curative

Fibrobronhoscopia permite un examen vizual al semnelor directe şi indirecte ale cancerului pulmonar.

Semnele directe îndeosebi ale cancerului pulmonar central sunt:

- creşterea exofită a tumorii în lumenul bronhiei (forma de creştere endobronşică);
- infiltraţia peretelui bronșic (forma ramificată);
- pereţii îngroşaţi;
- leziuni tuberoase;
- stenoză circulară a lumenului bronşic (forma mixtă de creştere);
- pereţii bronșici rigizi;
- pierderea dinamicii bronhice;
- îngustarea lumenului bronhic (forma peribronşică a cancerului pulmonar).

Semnele endoscopice directe în cancerul periferic sunt depistate mult mai rar, la 3,9% pacienţi (CŞOR al AŞMR) în caz de centralizarea procesului când tumora ajunge la bronhia subsegmentară. Semnele directe ale cancerului periferic includ apariţia tumorii în lumenul bronşic şi infiltraţia mucoasei peretelui bronşic.

Semnele bronhoscopice indirecte ale cancerului pulmonar sunt:

- infiltraţia locală a mucoasei bronşice,
- îngustarea lumenului bronşic,
- desenul vascular al mucoasei schimbat,
- sângerările,
- pereţii bronşici rigizi,
- endobronşită locală.

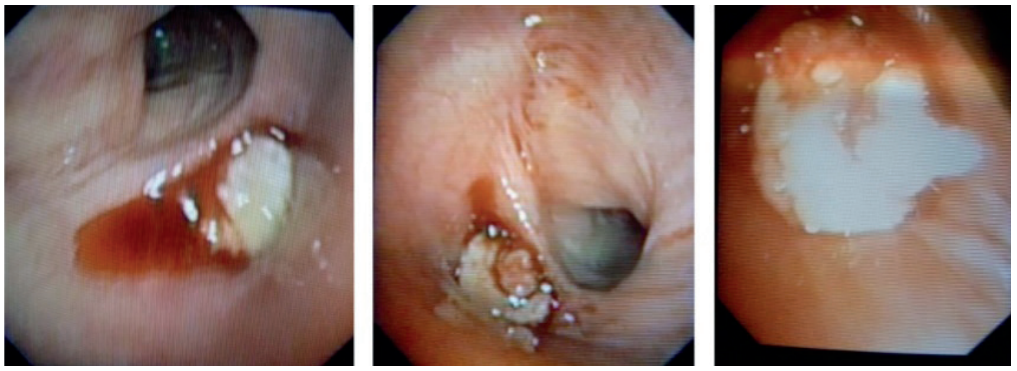


Fig. 19. *Creşterea exofită a tumorii în lumenul bronşic*

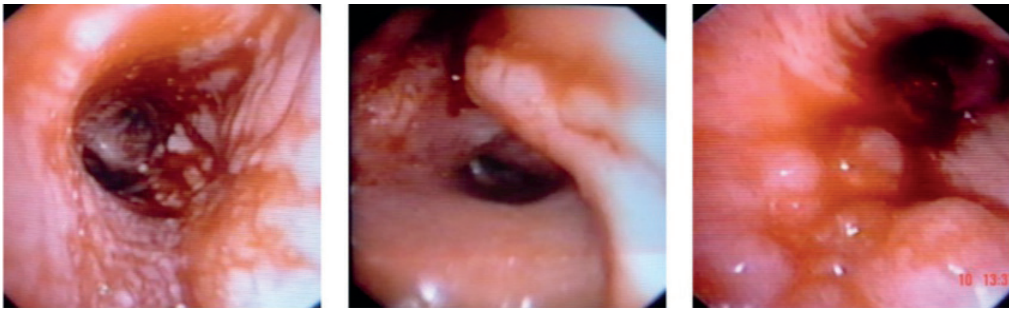


Fig. 20. *Desenul vascular accentuat*

Trebuie de menţionat că aceste semne sunt caracteristice şi pentru alte maladii pulmonare, de aceea este necesară prelevarea bioptatului pentru confirmarea morfologică.

Semnele indirecte apar mai frecvent în creşterea peribronşică a tumorii şi a ganglionilor limfatici hilari şi mediastinali.

În aspiratul bronşic prelevat la bronhoscopie pot fi depistate celule canceroase. Eficacitatea fibrobronhoscopiei în cancerul pulmonar central prin examenul microscopic al fragmentelor de mucoasă recoltate prin „brosaj bronşic" sau prin biopsie traheo-bronşică este de 70%.

Biopsia pulmonară transbronşică cu aspiraţie cu pense-forceps sau pe un ac special, a materialului patologic poate optimiza diagnosticul în metastazele ganglionare mediastinale sau în caz de vecinătate bronşică imediată a tumorii. Această metodă este utilă şi în localizările difuze din lobii superiori şi în diagnosticul limfangitei carcinomatoase. Diagnosticul pozitiv prin bronhoscopie al cancerului pulmonar periferic este stabilit citologic în 40-60% din cazuri, iar în cel central până la 80%.

Prin *bronhoscopie cu fluorescenţă* pot fi depistate cancere invizibile (oculte radiologic). Această metodă este bazată pe principiul folosirii unui derivat de hematoporfirină (10%) care este reţinut în ţesutul malign şi emite o fluorescenţă

roşie la provocarea cu lumina violetă (dată de un dispozitiv lazer), decelabilă prin fibrobronhoscop (adoptat în acest scop) cu sensibilitate 100%.

Există şi detectoare fotoelectrice de fluorescenţă care emit semnele sonore la apariţia acesteia.

Tehnici utilizate în prelevarea endoscopică a probelor citologice/histologice în leziunile endobronşice:

- ❖ Biopsia cu forceps (pensa)
- ❖ Lavajul bronșic (aspiratul bronșic)
- ❖ Brosajul (periaj)
- ❖ Lavaj bronhiolo-alveolar (LBA)
- ❖ Puncția aspirativă ganglionară transbronșică (îmbunătățită cu ecografia transbronșică radiară cu sondă liniară – EBUS- TBNA)
- ❖ Puncția biopsie pulmonară transbronșică (îmbunătățită cu ecografia transbronșică radiară cu sonde mici)
- ❖ Puncție aspirativă transesofagiană (îmbunătățită cu ecografia transesofagiană – EUS - FNA)

Puncţia biopsie transtoracică (percutană) – este utilizată în cancerul pulmonar periferic nediagnosticat prin alte investigaţii şi permite un diagnostic citohistologic în 80-90% din cazuri. Din cauza unor complicaţii (pneumotorax traumatic, hemoptizie, emfizem subcutan local, embolii gazoase), metoda se practică mai puţin decât ar impune o valoarea ei informativă. Din acest motiv, mulţi pacienţi sunt supuşi intervenţiei chirurgicale fără a efectua puncţia transtoracică.

Bolnavii cu rezultat negativ al puncţiei transtoracice care nu pot fi operaţi din motivul unor contraindicaţii severe necesită a fi supravegheaţi până la 2 ani. Pentru caracterul benign al tumorilor pledează: calcificările situate central, creşterea foarte lentă sau nu creşte de loc, vârsta bolnavilor până la 35 ani (probabilitatea caracterului malign al tumorii la ei este mai mică), nefumătorii şi persoanele care nu prezintă noxe profesionale cum ar fi contactul cu substanţe cancerigene.

Puncţia pleurală– apariţia lichidului pleural la bolnavii cu cancer pulmonar, îndeosebi a celui hemoragic, de cele mai multe ori indică la afectarea pleurei de către metastaze. În 30-40% din cazuri lichidul pleural poate fi cauzat şi de alte maladii. Puncţia pleurală cu analiza citologică a lichidului este indicată în toate pleureziile, în mod special se impune în cazurile suspecte de mezotelioame maligne pleurale sau de tumori pulmonare maligne în care este afectată şi pleura. Ea poate să aducă precizarea diagnosticului în 60-80% din cazuri. În caz de neconfirmare a procesului malign, puncţia pleurală necesită a fi repetată.

Toracoscopia – această metodă permite o inspecţie directă a cavităţii pleurale, respectiv a pleurei viscerale şi parietale, suprafeţei pulmonare, gradul de afectare a ganglionilor limfatici intratoracici şi invazia tumorii în organele mediastinului şi alte

structuri anatomice. Toracoscopia se finisează cu prelevarea materialului biopsic din locul sau locurile cele mai suspecte.

Mediastinoscopia– este o metoda chirurgicala minim invazivă de referință în explorarea mediastinului mijlociu și superior. În scop diagnostic, ea este utilizată pentru biopsierea ganglionilor limfatici mediastinali şi în stadializarea cancerului bronhopulmonar (foarte important pentru stabilirea conduitei terapeutice optime).

DIAGNOSTICUL METASTAZELOR LA DISTANŢĂ

Numai un examen clinic minuţios al bolnavului cu cancer pulmonar ar permite suspectarea metastazelor la distanţă. Aşa semne clinice ca pierderea ponderală, dureri în oase, cefaleea, dereglări psihice, accese epileptice, paralizii, hepatomegalia, durerile în hipocondriul drept, duritatea hepatică, suprafaţa neuniformă a ficatului la palpaţie, anemia etc. sunt în favoarea metastazelor la distanţă.

Metastaze în oase – sunt condiţionate de metastazarea cancerului pulmonar în coloana vertebrală, oasele bazinului şi oasele tubulare ale membrelor. *Scintigrafia cu radionucleizi* a scheletului poate să confirme suspiciunea de metastază în oase prin hiperfixarea electivă a radioindicatorului la nivelul metastazelor. Interpretarea scintegrafică a metastazelor în oase nu este totdeauna uşoară. Numai probele dinamice permit un diagnostic de malignitate mai cert.

Metastaze în ficat – pentru depistarea metastazelor în ficat sunt utilizate ultrasonografia şi tomografia computerizată. Ele permit stabilirea numărului şi dimensiunilor nodulilor tumorali, forma, structura parenchimului şi a desenului vascular al ficatului. Dificultăţi mai mari apar în diferenţierea nodulilor hepatici tumorali, în deosebi a unui nodul solitar cu un chist, hemangiom şi metastaze. În aceste cazuri sunt mai eficiente doplerografia şi tomografia computerizată cu contrast.

Confirmarea histologică a metastazelor hepatice poate fi efectuată prin puncţie trans-cutană sau laparoscopie. În ultimul timp se foloseşte pe scară largă puncţia – biopsie trans-cutană ghidată cu ajutorul ultrasonografului. Această metodă permite puncţia – biopsie a formaţiunelor hepatice până la 1 cm.

Metastaze în rinichi şi suprarenale. Utilizarea ultrasonografiei şi a tomografiei computerizate a permis un progres real în depistarea nodulilor tumorali (Mt) în rinichi şi suprarenale.

Metastaze în creier – la bolnavii cu cancer bronhopulmonar care prezintă acuze din partea sistemului nervos central cum ar fi: cefalee, convulsii, dereglări de coordinaţie, apariţia semnelor neurologice de focar este necesar de efectuat tomografie computerizată sau rezonanţa magnetică nucleară a craniului.

Metastaze supraclaviculare și cervicale. În cazul depistării metastazelor supraclaviculare și cervicale se efectuează puncția ganglionilor limfatici sau biopsia prescalenă procedeu Daniels.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL CANCERULUI BRONHOPULMONAR

În diagnosticul diferenţial al cancerului pulmonar încă se produc confuzii frecvente determinate de faptul că el se manifestă pe deoparte sub diferite „măşti" al maladiilor: procese inflamatorii pulmonare, paraneoplazii, iar pe de altă parte sub diferite maladii neoncologice care evoluează cu formarea unor opacităţi periferice pulmonare, atelectazii, limfadenopatii hilare şi mediastinale care pot simula cancerul. De aceea, cancerul pulmonar necesită o atentă diferenţiere de o serie de afecţiuni pulmonare.

Diagnosticul diferenţial al cancerului pulmonar central

Cancerul centro-hilar necesită diferenţiere de afecţiunele care dau adenopatii hilare, creşterea „umbrelor" hilare vasculare sau a ţesutului pulmonar.

Diferenţierea de ***tuberculoză*** este dificilă din motivul că ambele maladii au semne clinice şi radiologice comune. Din această cauză, de multe ori pacienţii timp îndelungat sunt sub supravegherea medicilor ftiziatri şi primesc tratament antituberculos care în cele din urmă rămîne a fi neeficient.

Spre deosebire de cancer, tuberculoza pulmonară survine la persoanele mai tinere, sub 30 de ani. Cancerul pulmonar afectează mai frecvent bărbaţii (84%), iar tuberculoza afectează în aceeaşi măsură bărbaţii şi femeile.

În tuberculoză, spre deosebire de cancerul pulmonar, slăbiciunea generală, transpiraţiile nocturne, tusea îndelungată, hemoptizii, subfebrilitatea se instalează timpuriu.

Hemoptizia în tuberculoză apare pe neaşteptate şi este determinată de eroziunea unui vas sanguin bronşic. Ea se poate manifesta în orice perioadă a fazei active a procesului tuberculos.

Iniţial, durerile atât în tuberculoză cât şi în cancer sunt rare, mai târziu ele sunt mai frecvente şi se instalează în rezultatul formării aderenţelor pleurale. Durerile în torace sunt atenuate şi se intensifică în timpul tusei. Durerile în cancerul pulmonar apar când este afectată pleura sau sunt comprimate terminaţiunile nervoase.

În diagnosticul diferenţial al tuberculozei cu cancerul pulmonar, o importanţă deosebită o are anamnesticul, analiza sputei, proba cu tuberculină şi examenul radiologic.

Diagnosticul de tuberculoză este confirmat prin analiza sputei la BAAR, cancerul – prin analiza citologică cu depistarea celulelor atipice. Trebuie de menţionat faptul că depistarea micobacteriilor tuberculoase nu exclude cancerul fiindcă acelaşi bolnav poate suporta concomitent ambele maladii.

Cancerul pulmonar central trebuie diferenţiat de tuberculoza infiltrativă fibroasă de focar, fibro-cavitară şi bronhoadenita tuberculoasă.

Diferenţierea de tuberculoză infiltrativă şi fibro-cavitară se face prin caracteristicile acesteia (pe prim plan apar semne de intoxicaţie şi hemoptizii). Radiologic sunt semnalate atelectazii segmentare şi lobare.

Comprimarea bronhiilor are loc atât în cancer cât şi în bronhoadenita tuberculoasă cu excepţia că în cancer ea este mai pronunţată din motivul că tumora creşte atât spre plămân cât şi spre mediastin, spre deosebire de bronhoadenita tuberculoasă care are pornire de la mediastin.

Imaginea tomografică a adenopatiilor tuberculoase pune în evidenţă deformarea bronhiilor dar se păstrează permeabilitatea lor, spre deosebire de cancerul central, unde lumenul este îngustat, iar în caz de obstrucţie completă – semnul „bontului" bronhiei.

Aspectul bronhoscopic al bronhoadenitei tuberculoase se deosebeşte de cel al tumorii prin următoarele: hiperemia pronunţată şi infiltraţia mucoasei bronhiei; delimitarea şi afectarea unilaterală a bronhiei; bronhia afectată este mobilă, fundul defectului ulceros conţine ţesut necrotizat (cazeifiant) şi granulaţii mici sângerânde. Analiza histologică a bioptatului din bronhie stabileşte definitiv caracterul maladiei.

Diferenţierea de ***sarcoidoză*** se face prin caracteristicile acesteia, îndeosebi în cronicizarea procesului primar când evoluţia clinică este asimptomatică, dar imaginea radiologică este asemănătoare cu cea a procesului tumoral (hipoventilaţia, infiltraţia ţesutului pulmonar şi adenopatia).

De obicei, debutul sarcoidozei decurge cu adenopatie hilară şi mediastinală (80-100%), ganglionii limfatici periferici sunt antrenaţi în proces în 25% din cazuri. Spre deosebire de sarcoidoză în cancerul pulmonar procesul începe cu afectarea plămânilor, ulterior, treptat afectează ganglionii limfatici din hil şi mediastin.

Pentru sarcoidoză este caracteristică afectarea bilaterală a hilului pulmonar cu dilatarea lui, ganglionii limfatici au un contur neregulat.

Desenul pulmonar accentuat în sarcoidoză este din contul opacităţilor de formă sferică, amplasate simetric, preponderent în regiunile inferioare. Aspectul radiologic în cancer prezintă atelectazii, pneumonii obturatorii, hipoventilaţie.

Bronhoscopia în sarcoidoză, spre deosebire de cancer, pune în evidenţă desenul vascular deformat şi erupţii tuberoase a mucoasei bronşice (granuloame sarcoidale) confirmate ulterior şi prin examenul histologic.

Spre deosebire de cancer, sarcoidozei îi este caracteristică reacţia Kweim pozitivă şi o posibilă regresie de sinestătătoare a procesului.

Cancerul central trebuie diferenţiat de ***formaţiunile tumorale de origine epitelială*** care pornesc din epiteliul bronşic şi sunt reprezentate de papiloame, polipi, adenoame. Tumorile epiteliale pot obtura lumenul bronşiei primare, lobare şi segmentare cu instalarea fenomenului de bronhostenoză cu ventil expirator sau inspirator, în faze mai avansate de obstrucţie a lumenului bronşic se pot instala zone de hipoventilaţie şi atelectazie a plămânului. În aceste cazuri semnele clinice nu diferă de cele ale cancerului central. O informaţie semnificativă aduce bronhoscopia care permite vizualizarea şi descrierea tumorii benigne ca fiind rotundă, de culoare roz-pală, acoperită cu tunică mucoasă care conţine o reţea de vase sanguine. De obicei, tumorile pediculate sunt mobile, iar cele sesile mai puţin mobile. Numai biopsia endobronşică poate confirma diagnosticul, iar uneori este posibilă chiar şi exereza tumorii prin bronhoscop.

În limfogranulomatoza malignă (Hodjkin) spre deosebire de cancerul pulmonar central, adenopatiile hilare sunt mai voluminoase şi mai bine conturate (policiclice). Compresiunile exercitate asupra unor ramuri bronşice pot produce şi aspecte radiologice de atelectazie, lobare sau segmentare. Asocierea revărsatelor pleurale cu formele mediastinopulmonare complică diagnosticul diferenţial al aspectelor radiologice. Diagnosticul pozitiv al adenopatiei din boala Hodjkin se stabileşte în baza semnelor clinice (febră ondulantă, transpiraţii nocturne, pierdere ponderală, prurit cutanat) şi prin biopsii ale ganglionilor periferici sau al tumorii.

Pneumoscleroza de asemenea prezintă dificultăţi în diagnosticul diferenţial al cancerului pulmonar central. Ea se instalează în rezultatul pneumoniilor frecvent suportate şi a bronşitelor, radiologic se poate manifesta sub formă de opacitate delimitată a plămânului asemănătoare cu atelectazia de provenienţă canceroasă.

Anamnesticul pacientului cu procese inflamatorii pulmonare frecvente este în favoarea pneumosclerozei. Aspectul radiologic al atelectaziei în pneumoscleroză spre deosebire de cel canceros se caracterizează prin contur neclar, dimensiunile ei nu corespund structurilor anatomice ale plămânului – segment sau lob, opacitatea nu este omogenă. De asemenea, pentru pneumoscleroză mai sunt caracteristice opacităţi liniare peribronşice şi perivasculare, hilurile pulmonare deformate. În evoluţia sa aspectul radiologic în pneumoscleroză nu se schimbă, în cancer are loc progresarea procesului.

Aspectul bronhoscopic în pneumoscleroză se caracterizează prin deformare de bronhii, îngustarea şi dilatarea lor. Rezultatul biopsiei bronhice – scleroză.

Un loc deosebit îl are angiopneumonografia care demonstrează permeabilitatea arterelor segmentare şi subsegmentare în pneumoscleroză, spre deosebire de cancer undese înregistrează semnul „bontului" a arterelor din contul comprimării sau creşterei tumorii în ele. Metoda definitivă în diagnosticul diferenţial al pneumosclerozei cu cancerul este toracoscopia cu biopsie sau toracotomia diagnostică.

Diagnosticul diferenţial al cancerului pulmonar periferic

În primul rând, cancerul periferic trebuie diferenţiat de ***tuberculom***. Spre deosebire de cancer, tuberculomul prezintă un infiltrat dur de formă ovală învelit de o capsulă subţire. Iniţial tuberculomul ca şi cancerul periferic clinic nu se manifestă. Principalele investigaţii folosite în diagnosticul diferenţial al tuberculomului cu cancerul periferic sunt: examenul radiologic, tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară.

Este foarte dificil radiologic de deosebit tuberculomul de cancerul periferic. Cu toate acestea, sunt unele particularităţi caracteristice mai mult pentru tuberculom: contur mai puţin clar a focarului, fără prelungiri în parenchim, cu calcifieri în interior, urmărit în dinamică creşte extrem de încet. De obicei în tuberculom pot fi depistate mai multe focare tuberculoase şi calcinate în hilul pulmonar. Spre deosebire de cancer, tuberculomul poate fi însoţit în jur de o infiltraţie inflamatorie. Pentru confirmarea diagnosticului este necesară puncţia-biopsie transtoracică a tumorii, toracotomia diagnostică.

- Diagnosticul diferenţial al cancerului periferic trebuie de făcut şi cu **tumorile benigne** care ocupă 15-20% din formaţiunele sferice ale plămânului.

Histologic, tumorile benigne sunt divizate în:

- tumori care provin din ţesut neuroectodermal (neurinomul, neurofibromul)
- formaţiuni care se dezvoltă din mezoderm (fibromul, lipomul, miomul, angiomul, histiocitomul, xantomul)
- tumori de provenienţă disembriogenetică (hamartomul, teratomul)

De cele mai multe ori, tumorile benigne ale plămânului se prezintă, în primele faze ale evoluţiei lor, ca nişte opacităţi unice, solitare. În aceste faze principala problemă de soluţionat constă în a determina dacă opacitatea solitară este un cancer periferic rezecabil, o metastază unică încă extirpabilă chirurgical sau o tumoră benignă.

Tumorile pulmonare benigne se caracterizează radiologic prin:

- Opacităţi rotunde, uşor ovalare cu localizare, de regulă, în plin parenchim pulmonar;
- Contur net, uneori discret neregulat sau şters;
- Structura omogenă, uneori cu calcifieri amorfe diseminate pe suprafaţa formaţiunii tumorale; de regulă, sunt de intensitate aproape costală sau supracostală;
- Evoluţia clinică şi radiologică este, în general, lentă, cu creştere moderată în volum.

Tumorile benigne periferice clinic se manifestă, având localizare subpleurală și/sau dimensiuni mari cu creştere spre hilul pulmonar şi se manifestă nu prin implicarea pereţilor bronhiilor mari, ci prin comprimarea lor.

Trebuie de menţionat faptul, că semnele radiologice ale tumorilor benigne pot fi caracteristice şi pentru cancerul periferic în stadiu precoce. De cele mai multe ori, numai posibilitatea unei biopsii urmată de un examen histopatologic a tumorii care poate fi efectuată prin puncţie transtoracică sau intervenţie chirurgicală poate rezolva diagnosticul diferenţial.

- **Chistul hidatic** prezintă o opacitate sferică sau ovală de intensitate mai mică (transpar coastele prin ea), perfect omogenă, contur clar „trasă cu compasul" uneori ţesutul pulmonar adiacent poate fi inflamat. Chistul hidatic de dimensiuni mari se poate contopi cu conturul diafragmului, iar la radiografia toracică pe fondalul opacităţii poatet fi observată transparenţă în regiunea sinusurilor – semnul Votcial. La radioscopie, în timpul respiraţiei se determină schimbarea formei opacităţii – semnul Nemerov-Escudero, ceea ce nu are loc în tumorile solide. În caz de comunicarea chistului hidatic cu o bronhie, opacitatea apare sub aspect excavat hidroaeric în rezultatul dezlipirii hitinului de la capsula fibroasă.
- O diferenţiere mai bună a chistului hidatic de cancerul pulmonar periferic o face tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară, care

stabilesc caracterul lichidian al tumorii. Pentru chistul hidatic pulmonar este caracteristică reacţia Casoni şi de aglutinare pozitive.

- Nu se recomandă puncţia transtoracică când este suspectat un chist hidatic din motiv că lichidul poate nimeri în arborele bronşic sau cavitatea pleurală, provocând o reacţie alergică pronunţată cu dezvoltarea şocului anafilactic şi apariţiei semnelor de insuficienţă respiratory acută care dictează o intervenţie chirurgicală de urgenţă.
- Toracoscopia şi toracotomia exploratorie poate elucida şi tranşa diagnosticul diferenţial a chistului hidatic cu cancerul pulmonar periferic.

TRATAMENTUL CANCERULUI BRONHOPULMONAR

Tratamentul bolnavilor cu cancer pulmonar este complicat, dificil şi ţine de unele particularităţi ale tumorii:

- cancerul pulmonar este printre principalele tipuri de cancer și ocupă primul loc în morbiditatea şi mortalitatea tumorilor maligne
- în 70% din cazuri, cancerul pulmonar este depistat local avansat (stadiu III) şi cu metastaze la distanţă
- cancerul pulmonar este mai puţin sensibil la metodele standarde de tratament
- cu cât mai precoce va fi depistat cancerul, cu atât mai bune vor fi rezultatele tratamentului.
- tratamentul cancerului bronhopulmonar se efectuează în conformitate cu stadiul tumorii şi forma histologică
- nu poate fi tratamentul radical fără o operație radicală

Tratamentul chirurgical

- Tratamentul chirurgical este metoda de bază a cancerului pulmonar şi este eficientă numai la bolnavii depistaţi în stadii precoce ale maladiei.
- Posibilităţile acestei metode sunt limitate din motivul că la majoritatea pacienţilor în momentul stabilirii diagnosticului procesul deja este răspândit.
- Mai mulţi autori au considerat că tumora este rezecabilă la numai 10-30% de pacienţi cu cancer bronhopulmonar. Cu regret, chiar şi la bolnavii operaţi radical rezultatele nu sunt din cele mai bune. Supravieţuirea la 5 ani la această categorie de pacienţi este de 25-30% şi nu are tendinţă spre îmbunătăţire în ultimii ani.

OPERAȚIILE RADICALE ÎN CANCERUL BRONHOPULMONAR

Lobectomia este cea mai frecventă operație utilizată în cancerul pulmonar. Avantajele ei sunt legate de aspectul anatomic și cel funcțional, fiind mai bine tolerată de pacient în comparație cu pneumonectomia.

Bilobectomia este mai rar efectuată și se referă doar la plămânul drept. Bilobectomia medio-superioară și medio-inferioară se practică în situațiile în care

tumora din lobul superior invadează cel mediu, respectiv lobul mediu și cel inferior (cel mai frecvent prin depășirea micii scizuri,sau a marii scizuri, prin absența scizurilor sau prin extensia endobronșică și perivasculară).

Pneumonectomia este indicată în principal în cazul în care la bronhoscopie se constată infiltrația tumorală în porțiunea distală a bronhiei primare și în extensia transcizurală a tumorii. Ea poate fi efectuată prin abordul clasic extrapericardic al vaselor mari sau prin ligaturarea intrapericardică a acestora (în cazul în care disecția hilului pulmonar este dificilă și riscantă, sau vasele sunt invadate de către tumoră în porțiunea lor extrapericardică). Pneumonectomia poate fi asociată cu limfadenectomia mediastinală, rezecții de coaste, diafragm, rezecții și reconstrucții traheale și ale marilor vase.

Operațiile menajant economе

De regulă, operațiile economе sunt utilizate în cancerul pulmonar periferic la vârstnici și pacienții cu patologii concomitente severe:

- Segmentectomie
- Rezecţie cuneiformă
- Rezecţie superficială
- Rezecţie mărginală

Chirurgia toracică video-asistată (VATS) reprezintă un mod diferit de abordare a chirurgiei toracice, abordare în care manevrele efectuate îi produc pacientului o agresiune mult mai mică în comparaţie cu intervenţiile clasice care se adresează aceloraşi afecţiuni. Procedura se bazează pe faptul că numai este necesară o vizualizare directă a cavităţii toracice, aceasta fiind inspectată cu ajutorul unor instrumente optice speciale, de mici dimensiuni, care pot fi introduce prin orificii foarte mici.

În ultimii ani, în tratamentul chirurgical al cancerului pulmonar este aplicată chirurgia robotică. Prin chirurgia toracică robotică se subînțelege desfășurarea unor manopere chirurgicale prin efectuarea de mici incizii în cavitatea toracică, utilizând sistemul robotic da Vinci.

Metode de terapie endobronhială a cancerului pulmonar

- *Salubritate bronşică*. Prin intermediul bronhoscopului se elimină tumoarea din bronhii. Uneori poate fi plasat un stent pentru păstrarea lumenului bronhiei.
- *Plasarea de stent*. Stent – un metal mic sau un tub de plastic plasat în bronhie pentru a menține căile respiratorii deschise.
- *Chirurgie cu lazer*. Un fascicol intens foarte direcționat de lumină pentru a distruge celulele canceroase. Se realizează prin intermediul bronhoscopului flexibil sau rigid. Cel mai frecvent tipul de lazer Nd: YAG.
- *Electrocoagularea*

Alte metode care nu asigură un efect rapid și sunt utilizate pentru tratamentul tumorilor maligne.

1. ***Terapia fotodinamică a Cr pulmonar.*** Utilizează un medicament fotosensibilizant în asociere cu un tratament cu lazer.

Etapă I medicul introduce medicamentul fotosensibilizant în sânge. Toate celulele captează substanța, dar mai mult cele canceroase.

Etapă II–a peste 2 – 4 zile. Se efectuează FBS și prin bronhoscop este tratată tumoarea cu lumină lazer care distruge celulele canceroase.

2. ***Crioterapia***. De cele mai multe ori sub anestezie generală sau sedație. Prin bronhoscop sunt puse în aplicație crioprobe care blochează o parte a tumorii. Procesul se repetă până la tratarea tumorii.

Efecte secundare:

- Hemoptizie
- Aritmie
- Infecții
- Rar fistulă

3. ***Ablație prin radiofrecvență***

Este utilizată pentru a distruge celulele maligne prin utilizarea căldurii generate de undele radio și în cazul contraindicațiilor către operație sau refuzul bolnavului de la operație. Aceasta duce la distrugerea totală prin încălzirea tumorii și ucide celulele maligne.

Metoda este utilizată prin anestezie locală sau generală. Sub controlul CT, transtoracic, sonda mică (ac - like) se introduce în tumoare. Electrodul produce energie de frecvență radio – distruge țesutul tumoral.

Complicații– Pneumotorace. Pentru a reduce necroza tumorală completă, temperatura trebuie să fie peste 60º C. Până la 50º C are loc denaturarea proteinelor, 50º – 100º C – coagularea proteinelor. Peste 100º C – carbonizarea acestora.

Tratamentul radioterapic poate avea caracter *radical* (doza sumară de iradiere nu mai puţin de 60 Gy) şi *paliativ*(40Gy). Tratamentul radioterapic conform programului radical este alternativ celui chirurgical la bolnavii cu cancer bronhopulmonar în stadiu I-III A la care operaţia este contraindicată din mai multe cauze obiective (vârsta, starea generală, boli concomitente), sau refuzul bolnavului de la operaţie.

Indicaţiile tratamentului radioterapic paliativ sunt:

- cancerul central sau periferic în stadiu III A
- extinderea depăşită a tumorii la peretele toracic, compresia vaselor magistrale ale mediastinului, implicarea pericardului şi diafragmului
- metastaze supraclaviculare
- recidive sau metastaze solitare pulmonare
- toracotomiile exploratorii cauzate de răspândirea locală a procesului tumoral

Contraindicaţiile tratamentului radioterapic sunt următoarele:

- tumora primară în distrucţie sau atelactazie cu formarea cavităţilor distructive
- hemoptizie abundentă
- pneumonitele
- metastaze multiple pulmonare
- pleurezie exudativă (limfangoită canceroasă)
- intoxicaţie pronunţată
- infarct miocardic recent suportat
- tuberculoză (forma activă)
- diabet zaharat decompensat
- insuficienţă cardiovasculară pronunţată, hepatică şi renală
- dereglări psihice
- Tradiţional, tratamentul radioterapic al cancerului pulmonar include un regim classic fracţionat, care constă din doze unice de 1,8-2,5Gy în fiecare zi, 5-6 ori în săptămână până la doza sumară 60 Gy.
- Metoda fracţionată a tratamentului radioterapic permite restabilirea satisfăcătoare a ţesutului conjunctiv. Deasemenea, în tratamentul cancerului nonmicrocelular se folosesc şi doze fracţionate mai mari (3-5Gy) şi mari (6Gy) în zi cu interval de 48 ore şi mai mult.
- Doza sumară necesară pentru a distruge tumora primară după părerea mai multor autori variază dela 50 până la 80Gy cu o durată a tratamentului de 5-8 săptămâni.
- Rezultatele radioterapiei depind de doza sumară şi forma histologică a tumorii. În cancerul pavimentos doza sumară a tratamentului radioterapic este de 60-65Gy, în adenocarcinom de 70-80Gy.
- Tratamentul radioterapic asociat poate fi efectuat prin două modalităţi: la distanţă (TGT) şi prin contact (brahiterapie).

Radioterapia endobronşică permite mărirea dozei de iradiere a tumorii cu protecţie optimă a ţesuturilor sănătoase adiacente.

Regimul terapiei radiante endobronşice (prin contact) include iradierea a câte 5Gy peste o zi de 3 ori pe săptămână până la doza sumară 25-30Gy. În regim câte 7-10Gy o dată în săptămână 28-40Gy doza sumară. Intervalul de timp între aceste metode este în mediu de 10-20 zile.

Indicaţiile către terapia endobronşică sunt:

- Cancer central rezecabil la bolnavii funcţional neoperabili
- Recidivă de tumoră în bronhii după tratamentul chirurgical, radioterapic sau combinat
- Tumora pe linia bronhiei rezecate în rezultatul operaţiilor neradicale
- Tumori multiple primare ale bronhiilor şi traheei

- Tumori ale traheei cu afectarea uneia sau ambelor bronhii primare
- Tumorile „mici” primare şi recidivante ale bronhiilor

Radioterapia stereotactică este o tehnică prin care se administrează cu precizie doze mari de iradiere la volumul țintă reducînd doza primită de țesuturile de vecinătate.

*Avantajul:*timpul scurt de tratament cu precizie extremă. Spre sfârșitul anilor 1980 începe utilizarea tomografiei computerizate (CT) pentru planificarea tratamentului care la rândul său a permis dezvoltarea radioterapiei conformaționale tridimensionale (3D-CRT). Aceasta îmbunătățește mult calitatea și efectul radioterapiei prin reducerea dozei administrate țesuturilor sănătoase înconjurătoare.

Radioterapia cu intensitate modulată (IMRT) reprezintă cea mai importantă revoluție în domeniul oncologiei cu radiație. Este un tip avansat de radioterapie de înaltă precizie. Doza eliberată este în funcție de forma 3D, prin modularea intensității fasciculului, fiind crescută în intensitate lângă centrul tumorii și scăzută spre periferie.

Terapia cu arc modulată volumetric VMAT este o nouă tehnică în care se ating doze cu distribuție ce acoperă volumul țintei și evită țesutrile învecinate. Radiația este eliberată prin cîmpuri rotative la 360˚ printr-un arc, modificând viteza și forma fasciculului cu un colimator.

Radioterapia cu particule. În terapia cu particule sunt direcționate spre tumoră fascicule cu particule ionizate. Doza crește pe măsură ce particulele intră în țesut până la capacitatea maximă la vârf, scăzând apoi pînă la 0.

*Avantajul:*depozitarea unei cantități mici de energie în țesuturile sănătoase.

Terapia cu radioizotopi (RIT) este o terapie țintită. Radioizotopi folosiți: stronțium 89, yttrium 90, iod 131, samarium lexidronam. Radioizotopii sunt administrați prin perfuzie sau ingestie.

TRATAMENTUL CANCERULUI BRONHOPULMONAR CONFORM STADIULUI TUMORII

TxN0M0

În acest caz tumora este confirmată prin prezenţa celulelor maligne în secreţiile bronhopulmonare, dar nu este decelată radiografic sau bronhoscopic. Aceşti pacienţi necesită supraveghere dinamică (radiografia toracică, tomografia computerizată, bronhoscopia) până la depistarea tumorii primare. Ulterior tratamentul va fi aplicat în conformitate cu stadiul tumorii.

Stadiul 0 (T isN0M0)

Pacienţii cu carcinom pulmonar neinvaziv vor fi supuşi intervenţiei chirurgicale în volum de segmentectomie sau rezecţii atipice. La aceşti pacienţi există riscul dezvoltării în continuare a celei de a doua tumoră pulmonară. În aceste cazuri metoda alternativă de tratament este radioterapia endobronşică. Astfel, tratamentul cancerului pulmonar în:

- T isN0M0 include:
- Rezecţia pulmonară (segmentectomie sau rezecţie atipică)
- Radioterapie endobronşică

Stadiul I A, B

$T_1N_0M_0$

$T_{1a}N_0M_0$

$T_{1b}N_0M_0$

$T_{1c}N_0M_0$

$T_{2a}N_0M_0$

Metoda de bază în tratamentul acestei categorii de pacienţi este chirurgicală (lobectomie ori segmentectomie). Volumul intervenţiei chirurgicale este determinat de vârsta bolnavului, starea generală, patologii concomitente şi a stării ţesutului pulmonar.

S-a constatat că lobectomia diminuează probabilitatea recidivării locale a tumorii în comparaţie cu rezecţia atipică. În acelaşi timp, supravieţuirea generală nu este influienţată de volumul operaţiei. În cazul, când nu este posibilă intervenţia chirurgicală, (vârsta înaintată, starea generală nesatisfăcătoare) este necesară aplicarea tratamentului radioterapic (doza sumară 60 Gy).

Aşadar, în stadiul I A, B tratamentul se aplică în conformitate cu indicaţiile clinice concrete şi include:

- Lobectomie ori segmentectomie
- Radioterapie după program radical
- Tratament radiant endobronşic.

Stadiul II A, B

$T_{2b}N_0M_0$

$T_{1a-c},T_{2a,b}N_1M_0$

La bolnavii aflaţi în acest stadiu al maladiei, tratamentul de bază la fel este cel chirurgical. Volumul operaţiei (lobectomie sau pneumonectomie) depinde de dimensiunile tumorii, vârstă, starea generală, patologii concomitente şi a indicilor funcţiei respiratorii a plămânilor. Pacienţii care nu corespund tratamentului chirurgical sunt trataţi radioterapic după program radical.

Tactica tratamentului în **Stadiul II A, B** include:

- Tratament chirurgical în volum de lobectomie sau pneumonectomie
- Tratament radioterapic (program radical).

Stadiul III A

T_{1a-c},$T_{2a,b}N_2M_0$

$T_3N_1M_0$

T_4N_0, N_1M_0

De obicei tratamentul bolnavilor de cancer pulmonar în stadiul III A începe cu chimioterapie urmată de intervenţie chirurgicală sau radioterapie. Chimioterapia preoperatorie (neoadjuvantă) cu 2-4 cure de platină de 3 ori măreşte media supravieţuire aacestor bolnavi. Mai mult decât atât, la 75% pacienţi cu N2 histologic confirmat după tratament chimioterapic este posibil de efectuat intervenţie chirurgicală. Toxicitatea sporită a preparatelor chimioterapice impune o selecţie a bolnavilor în stare satisfăcătoare la început de tratament.

Deşi tratamentul radioterapic (doza sumară 60 Gy) nu permite o regresie totală a tumorii, acesta are un efect clinic de durată la 5-10% bolnavi. Totodată, radioterapia poate avea un efect paliativ bun, ameliorând calitatea vieţii bolnavilor. Rezultatele tratamentului radioterapic pot fi ameliorate prin administrarea suplimentară a chimioterapiei.

Volumul intervenţiei chirurgicale în stadiul III A este determinat de starea generală a bolnavului, gradul de răspândire a procesului şi eficacitatea chimioterapiei neoadjuvante.

Tratamentul bolnavilor de cancer pulmonar stadiul III A poate fi administrat în modul următor:

1.Neoadjuvant:

a) Tratament chimioterapic neoadjuvant (cu administrarea preparatelor de platină),

b) Radioterapie

2. Intervenţie chirurgicală.

Stadiul III B,C T_{1a-c},$T_{2a,b}$ N_3 $M_{0;}$ T_3,T_4 N_3 M_0

Tratamentul chirurgical la bolnavii cu cancer bronhopulmonar în stadiul III B,C nu se aplică din motivul că nu asigură un efect bun al tratamentului. Este mai bine-venită *chimioterapia, radioterapia* sau ambele metode. În alegerea uneia sau altei metode de tratament, este necesar de ţinut cont de starea generală a bolnavului şi localizarea focarelor procesului. În aceste cazuri, preferabilă este chimioterapia (preparatele platinei în combinaţie cu vinorelbin, cu paclitaxel, cu etapozid, cu ifosfamidă sau cu doxorubicină.

- În pleureziile exudative se recomandă de introdus în cavitatea pleurală citostatice (de exemplu: cisplatin 150 mg dizolvat în 100 ml sol. fiziologică) sau preparate cu acţiune sclerozantă (delaghil).

- Pacienţii cu cancer pulmonar în stadiu III B,C în stare nesatisfăcătoare (obiectiv şi subiectiv) necesită tratament simptomatic şi/sau radioterapie paliativă cu scopul de a ameliora tusea, dispneea, durerea etc.

Aşadar, tratamentul bolnavilor cu cancer pulmonar în stadiul III B,C este determinat de situaţie concretă şi include:

- Chimioterapie paliativă
- Tratament radioterapic paliativ
- Chimioterapie în combinaţie cu radioterapie paliativ.

Stadiul IV A,B Oricare T Oricare N, M_{1a}, $M_{1b;}$ Oricare T Oricare N,M_{1c}

Chimioterapia este tratamentul de bază la această categorie de pacienţi. Monochimioterapia dă rezultate mai puţin satisfăcătoare decât asocierea mai multor citostatice sub forma unei polichimioterapii. Rezultatele tratamentului chimioterapic şi supraveţuirea nu ţin de eficacitatea uneia sau altei scheme de tratament. Ultimele se deosebesc numai prin spectrul lor de toxicitate.

- Chimioterapia la bolnavii în stare satisfăcătoare cu metastaze mai puţine, de obicei este mai efectivă. În acest caz media supravieţuirii până la 40 săptămânieste de 30%.
- Se consideră greşite relatările, că la bolnavii cu evoluţie clinică asimptomatică chimioterapia poate fi amânată până la apariţia semnelor clinice. Aceasta în cele din urmă se reflectă negativ asupra indicilor de supravieţuire a pacienţilor.

Tratamentul bolnavilor cu stadiul IV A,B ar fi următorul:

- Chimioterapie paliativă
- Tratament simptomatic.

Prognosticul cancerului bronhopulmonar

Cancerul pulmonar are un prognostic prost în general. În ciuda ameliorarilor în plan diagnostic și terapeutic din ultimii ani, nu s-a putut realiza nici o ameliorare notabila a supraviețurii de-a lungul timpului. Pronosticul cancerului bronhopulmonar în primul rând este determinat de stadiul procesului tumoral. Datele supravieţuirii la 5 ani sunt următoarele: stadiu I – 65%, stadiu II – 40%, stadiu III – 25% şi stadiul IV – 1- 2%

Rezultatele tardive şi pronosticul tratamentului acestor pacienţi mai depinde şi de vârstă, starea generală a bolnavului, patologii concomitente, factorul ereditar. În aprecierea tratamentului bolnavului cu cancer pulmonar un rol important îl are: dimensiunea şi gradul de răspândire a tumorii primare, vârsta, starea generală şi anamnesticul eredo-colateral al pacientului.

Bibliografie

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68:7-30. 10.3322/caac.21442 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. SEER Cancer Statistic Review, 1975-2014 [Internet]. National Cancer Institute 2017 [cited January 13, 2018]. Available online: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
3. TorreLA,SiegelRL,JemalA.LungCancerStatistics.AdvExpMedBiol2016;893:1-19. 10.1007/978-3-319-24223-1_1 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Teodor Horvat, Mircea Dediu, Alin Țârlea. Cancerul bronhopulmonar.- 2000.- 392 p.
5. Ion Chiricuță. Metode actuale în radioterapia modulate a afecțiuniolor oncologice. Revista Oncologie și Radioterapie.- București.- 2014 p. 6-8
6. Lucian Miron. Oncologie generală. Ediția a III-a. Iași.- 2016.- 469 p.
7. Martalog Valentin, Cernat Victor, Ghidirim Nicolae, Eftodi Victor ș.a Cancerul bronhopulmonar.- Indicații metodice.- Chișinău .- 2009.-48 p.
8. Ioncică Ana Maria. Rolul ecoendoscopiei şi ecobronhoscopiei asociate cu tehnicile moleculare în diagnosticul şi stadializarea cancerului bronhopulmonar. Teza de doctorat- Rezumat.- Craiova 2102.- 23 p.
9. Ruxandra Ulmeanu. Ghid pentru managementul cancerului pulmonar. Partea I – Diagnostic și stadializare .-2012.- 55 p.
10. Ruxandra Ulmeanu, Ioan Cordoş, Doina-Ecaterina Tofolean, Laura Mazilu. Ghid pentru managementul cancerului pulmonar. Partea a II-a – Tratament. – 2015.- 31 p.

4.2. CANCERUL ESOFAGIAN

Valentin Martalog, Cornelui Prepeliță, Sergiu Brenișter

Epidemiologie

Cancerul esofagian este cea mai frecventă şi cea mai grea patologie a esofagului. El constituie 70-90% din toate maladiile esofagului. Conform ultimului raport al Agenției Internaționale de Cercetare a Cancerului din cadrul Organizației Mondiale a Sănătății prin platforma Observatorului Global al Cancerului (GLOBOCAN 2018) cancerul esofagian ocupă locul șapte în lume din punct de vedere al incidenței (572.034 cazuri noi în 2018), care este în creștere în ultimele trei decade (17,39% față de anul 2012 (456.000 cazuri noi/an), 39,68% în comparație cu anul 1990 (345.000 cazuri noi/an)). Neoplasmul esofagian ocupă locul șase la nivel global din punct de vedere al mortalității cauzate de cancer cu 508.585 decese în 2018. Neoplasmul esofagian în cancerul tractului digestiv se află pe locul 3 după cel gastric şi al intestinului gros.

Incidenţa înaltă a cancerului esofagian a fost depistată în Franţa, câteva ţări ale Africii de Sud, regiunea de nord a Iranului, republicile Asiei Mijlocii, Mongolia şi China. Cifre înalte a mortalităţii în urma acestei maladii au fost semnalate în regiunea de nord a Iranului: 109 la 100.000 bărbaţi şi 174 la 100.000 la femei. În Europa cea mai înaltă mortalitate în urma cancerului esofagian a fost înregistrată în Franţa 17,7 la 100.000 bărbaţi şi 5,8 la 100.000 femei. În SUA incidenţa e mai mare la oamenii de culoare.

Mult mai rar se întâlneşte în ţările Baltice şi Moldova, unde incidenţa constituie 2,6 şi respectiv 1,5%000. Bărbaţii fac un cancer esofagian mai frecvent ca femeile. Majoritatea pacienţilor cu această maladie (până la 80%) sunt persoanele în vârstă de 50-60 ani. Populaţia din sate este mai des afectată în comparaţie cu cea din oraşe.

Date istorice

Pentru prima dată cancerul esofagian a fost descris de către Avenzoar în sec. XII. O descriere mai simplă a acestei maladii a făcut savantul olandez Hermann Boerhaave. Prima gastrectomie a fost efectuată în 1849 la un pacient cu disfagie totală care a supravieţuit după operaţie 24 ore.

În 1887 Czerny a efectuat prima rezecţie a tumorii esofagului în regiunea cervicală. Extirparea esofagului pe motiv de cancer a fost efectuată pentru prima dată de către Franz Torec în 1913 unui pacient de 67 ani care a supravieţuit după operaţie 13 ani.

Ulterior operaţiile pe motiv de cancer esofagian au fost perfecţionate de marii chirurgi ca Amza Jianu şi Dan Gavriliu care au propus şi efectuat esofagoplastia folosind pentru plastie curbura mare a stomacului.

Ivor Lewis a propus rezecţia esofagului prin plastia lui cu stomacul mai sus de crosa aortei într-un singur moment prin laparotomie şi toracotomie pe dreapta în 1946. Ulterior Garloc efectuează gastro-esofagoplastia mai jos de crosa aortei prin laparotomie şi toracotomie stângă într-un singur moment.

Un loc aparte în chirurgia esofagului l-au avut marii chirurgi din Rusia printre ei se numără: S. S. Iudin, E. L. Beriozov, B.V. Petrovschi, E. B. Peterson şi alţii.

Anatomia şi fiziologia esofagului

Esofagul este segmental tubului digestiv care face legatura dintre hipofaringe si stomac străbătand regiunea cervicala, mediastinul posterior si ajungand in regiunea abdominala subdiafragmatica.

Esofagul începe la nivelul vertebrei cervicale VI apoi coboară în jos prin apertura toracis superior în mediastinul posterior şi prin hiatus esofageus al diafragmului (la nivelul vertebrei Th XI trece în cavitatea abdominală. Lungimea esofagului este cuprinsă între 23-30 cm şi depinde de vârstă, constituţie şi poziţia organismului în timpul investigaţiei. Din punct de vedere anatomo-fiziologic esofagul se divizează în 3 părţi: cervicală, toracală şi abdominală.

Din punct de vedere a rapoartelor anatomice, esofagul,in regiunea cervicală începe la nivelul CVI, are lungimea de 5-6 cm și este plasat in fața corpurilor vertebrelor in

spatele axului traheal, usor deplasat spre marginea stânga a traheei (calea de abord a esofagului este cervicotomia stângă).

Porțiunea toracică a esofagului are lungimea de 16-18 cm şi se divizează în treimea superioară (la nivelul Th II – Th IV – 5-6 cm), treimea medie (Th IV – Th VII – 5-7 cm) şi treimea inferioară Th VIII – Th X 6-7 cm).

Segmentul abdominal a esofagului începe la nivelul vertebrei Th XI şi trece prin hiatus esofageus al diafragmei în cavitatea abdominală.

Esofagul are 3 stricturi fiziologice. Prima strictură (joncțiunea faringo-esofagiană) este la începutul esofagului. A 2-a la nivelul aortei şi bronhiei primare pe stânga şi a 3-a strictură este situată în orificiul diafragmului.

Formele de creştere a cancerului esofagian

Cancerul esofagian afectează mai frecvent porţiunea toracică (până la 60%) urmată de partea abdominală (20-25%) şi cea cervicală (10-15%).

Cancerul esofagian are 3 forme de creştere: exofită (polipoidă, conopidiformă sau papilomatoasă), endofită (infiltrativă sau ulceroasă) şi sclerozantă.

Forma exofită sau nodulară se întâlneşte la 30-35% de pacienţi. Tumora creşte în lumenul esofagului, ulterior are loc distrucţie, hemoragie.

Forma ulceroasă este depistată în 60-65% din cazuri. Tumora apare sub formă de nodul, ulterior ulcerează şi infiltrează esofagul atât în lungime cât şi în grosimea lui, afectând tot peretele.

Cancerul esofagian sclerozant sau schir se întâlneşte mai rar, la 5-10% de bolnavi. De obicei tumora se răspândeşte circular şi stenozează completamente lumenul esofagului.

1. Cancerul pavimentos sau epidermoid se întâlneşte cel mai frecvent (95-97% din cazuri).

- cu cheratinizare sau diferenţiere înaltă.
- fără cheratinizare (slab diferenţiat).

2. Adenocarcinomul afectează porţiunea distală a esofagului şi ca regulă se dezvoltă din epiteliul stomacului şi se răspândeşte proximal spre esofag. Se întâlneşte în 3-5% din cazuri.

3. Cancerul nediferenţiat se depistează mult mai rar (1-2%).

Extinderea şi metastazarea cancerului esofagian

Extinderea cancerului esofagian are loc nemijlocit în limitele organului, structurilor şi organelor adiacente. Metastazează pe cale limfogenă şi hematogenă. Propagarea tumorii pe peretele esofagului poate avea loc atât proximal cât şi distal. Cancerul infiltrativ afectează peretele esofagului şi circular stenozează lumenul. În afara esofagului tumora poate implica structurile şi organele adiacente (aorta, pericardul, plămânul, traheea, bronşii etc.). În caz de distrucţie a tumorii se formează

fistule cu traheea, bronhii, pericard şi aortă. Aceste complicaţii se întâlnesc mai frecvent în treimea medie a porţiunii toracice a esofagului. Fistulele se formează în 8-50% din cazuri de cancer esofagian.

Cancerul esofagian metastazează la 40-70% de pacienţi. Calea limfogenă este predilectă.

Cancerul porţiunii cervicale şi treimei superioare toracale a esofagului metastazează în ggl paratraheali, cervicali superficiali şi profunzi, traheobronșici superiori, inferiori și cei paravertebrali. Tumora localizată în treimea medie a esofagului metastazează proximal spre ggl cervicali, cât și în ggl mediastinali posteriori și prevertebrali.

În cancerul treimei inferioare limfa se scurge în ggl celiaci, pericardiali laterali, diafragmali superiori, bronhopulmonari, paraesofagieni şi gastrici pe stânga. Metastazarea limfogenă în cancerul esofagian se întâlnește în 59%.

Metastazele hematogene se întâlnesc mult mai rar (5-7%), în stadii avansate în ficat, plămâni, rinichi, oase, creier. Metastazarea în cancerul esofagian este în conformitate cu forma de creştere şi cea histologică. Mai agresivă este forma infiltrativă de creştere şi cea pavimentoasă fără cheratinizare precum şi cancerul nediferenţiat.

• ***Metastaze în ficat***. Pentru depistarea metastazelor în ficat sunt utilizate ultrasonografia şi tomografia computerizată care permit stabilirea numărului şi dimensiunelor nodulilor tumorali, forma, structura parenchimului şi a desenului vascular al ficatului.

Dificultăţi mai mari apar în diferenţierea focarelor hepatice tumorale îndeosebi a unui nodul solitar cu un chist, hemangiom şi metastaze. În aceste cazuri sunt mai eficiente doplerografia şi tomografia computerizată cu contrast.

Confirmarea histologică a metastazelor hepatice poate fi efectuată prin puncţie trans-cutană sau laparoscopie. În ultimul timp pe scară largă se foloseşte puncţia – biopsie trans-cutană ghidată cu ajutorul ultrasonografului. Această metodă permite puncţia – biopsie a formaţiunelor hepatice până la 1 cm.

• ***Metastaze în oase***. Scintigrafia cu radionucleizi a scheletului poate să confirme suspiciunea de metastază în oase prin hiperfixarea electivă a radioindicatorului la nivelul metastazelor. Interpretarea scintigrafică a metastazelor în oase nu este totdeauna uşoară. Numai probele dinamice permit un diagnostic de malignitate mai cert.

• ***Metastaze în creier.*** La bolnavii cu cancer esofagian care prezintă acuze din partea sistemului nervos central cum ar fi: cefalee, convulsii, dereglări de coordinaţie, apariţia semnelor neurologice de focar este necesar de efectuat tomografie computerizată sau rezonanţa magnetică nucleară a craniului.

Etiopatogenie

Un rol important în etiologia cancerului esofagian îi revine tabagismului şi alcoolismului. Riscul este mai mare când consumul de alcool se asociază cu fumatul.

Consumul de tutun este cel mai puternic factor de risc pentru cancerul esofagian.

Riscul de cancer esofagian a fost de 5 ori mai mare printre fumători în comparație cu nefumătorii.

Din factorii alimentari este estimată folosirea produselor ce conţin nitraţi şi nitrozamine. Dieta bogată în grăsimi, săracă în proteine, redusă caloric crește riscul de cancer esofagian. Alt factor etiologic este microtraumatismul cronic – alimentaţia cu peşte osos, folosirea produselor greu de mistuit, a mâncării şi ceaiului fierbinte.

Stările precanceroase

– Esofagitele cronice.
– Diverticulii, acalazia cu o durată de peste 20-25 ani.
– Stricturile cicatriciale, mai ales cele postcombustionale.
– Ulcerele peptice.
– Tumorile benigne: adenoamele, papiloamele, diverticulii esofagieni.
– Procesele hiperplazice: leicoplachia, displazia.
– Factorul genetic: sindromul Plumer-Winson care se manifestă prin aclorhidrie, anemie, hipertrofia mucoasei cavităţii bucale, faringelui şi esofagului. Se întâlneşte numai la femei.
– esofagul Barett (adenomatoza metaplazica a esofagului distal).

Clasificarea TNM a cancerului esofagian (Geneva, 2017)

T-Tumora primară

T_X – Tumora primară nu poate fi evaluată

T_0 – Nu există dovezi ale tumorii primare

Tis – Carcinom in situ/Displazie de grad înalt

T_1 – Tumora invadează lamina propria, musculara mucoasei sau submucoasa

T_{1a} - Tumora invadează lamina propria sau musculara mucoasei

T_{1b} - Tumora invadează submucoasa

T_2 - Tumora invadează musculara propria

T_3 - Tumora invadează adventiția

T_4 - Tumora invadează structurile adiacente

T_{4a} - Tumora invadează pleura, pericardul, vena azygos, diafragmul sau peritoneul

T_{4b} - Tumora invadează alte structuri adiacente, cum ar fi aorta, corpii vertebrali sau traheea

N - Ganglioni limfatici regionali

Nx - Ganglionii limfatici nu pot fi evaluaţi

N_0 - Nu există metastaze în ganglionii limfatici regionali

N_1 - Metastaze în 1 sau 2 ganglioni limfatici regionali

N_2 - Metastaze în 3 până la 6 ganglioni limfatici regionali

N_3 - Metastaze în 7 sau în mai mulţi ganglioni limfatici regionali

M - Metastaze la distanţă

M_0 - Nu există metastaze la distanţă

M_1 - Prezenţa metastazelor la distanţă

Stadializarea clinică

Stadiul 0	Tis	N_0	M_0
Stadiul I	T_1	N_0, N_1	M_0
Stadiul II	T_2	N_0, N_1	M_0
	T_3	N_0	M_0
Stadiul III	T_1, T_2	N_2	M_0
	T_3	N_1, N_2	M_0
Stadiul IVA	T4a,T4b	N_0, N_1, N_2	M_0
Stadiul IVA	Oricare T	N_3	M_0
Stadiul IVB	Oricare T	Oricare N	M_1

EVOLUŢIA CLINICĂ

Semnele clinice ale cancerului esofagian se împart în 3 grupe principale:

- Semne locale
- Simptome generale
- Semnele de afectare a organelor adiacente.

Principalul simptom al cancerului esofagian este disfagia care se întâlneşte la 70-95% de pacienţi. Iniţial ea apare pe neaşteptate în timpul alimentării grăbite cu produse solide. După o înghiţitură de apă disfagia de obicei dispare şi bolnavii nu atrag atenţie timp îndelungat. Ulterior ea capătă un caracter permanent ori se poate manifesta prin accese frecvente de disfagie acută. Mecanismul apariţiei disfagiei este determinat de componentul spastic şi de îngustarea lumenului esofagului în urma creşterii tumorii.

Sunt 4 grade de disfagie:

- gradul I – este dificilă trecerea bolului alimentar de consistenţă solidă
- gradul II – sunt dificultăţi cu tranzitul bolului alimentar semilichid
- gradul III – sunt dificultăţi în tranzitul lichidian
- gradul IV – stop complet de tranzit esofagian (nu trece nici lichidul).

Cel de-al 2-lea semn este durerea. Ea se întâlneţte în 5,5-50% din cazuri de cancer esofagian. Durerea poate fi sistemică, de sine stătătoare și periodică apărând doar în timpul mâncării. Ulterior în stadiul avansat ea poartă caracter permanent. Senzaţia de durere este marcată retrosternal, la nivelul tumorii sau mai sus. Ea apare în rezultatul ulceraţiei tumorii, excitării mucoasei inflamante, a spasmului esofagian şi în timpul peristaltismului. În stadii avansate durerea poate apărea în caz de invazie a tumorii în ţesuturile adiacente şi comprimarea vaselor şi a terminaţiunilor nervoase.

Un alt semn întâlnit la pacienţii cu cancer esofagian este hipersalivaţia. Ea este notată în 8-45% din cazuri. Hipersalivarea apare în rezultatul reacţiei glandelor salivare la procesul patologic, acumulării salivei datorită incetinirii tranzitului esofagian şi a implicării nervilor vagi. Hipersalivarea se consideră un simptom tardiv al cancerului esofagian.

Regurgitaţia este caracteristică la 3-16% dintre pacienţi cu cancer esofagian. Ea are loc îndată după mâncare (dacă tumora este localizată în treimea superioară şi medie a esofagului) sau peste mai mult timp (în caz de localizare în treimea inferioară). Pentru cancerul esofagian situat în treimea inferioară mai este caracteristică şi voma, care apare după 1-2 ore în urma alimentării.

Semnele generale includ oboseala, scăderea capacităţii de muncă, excitare, scădere ponderală, anorexie, insomnie, etc.

Implicarea în proces a structurilor şi organelor adiacente se manifestă prin disfonie în caz de afectare a nervului recurent de cele mai dese ori a celui stâng.

Implicarea în procesul tumoral a traheei sau a bronhiilor provoacă o tuse seacă şi chinuitoare. Sindromul Horner se instalează datorită deteriorării sau compresiunii lanţului simpatic cervical sau toracic. Dacă tumora creşte în plămân se poate dezvolta pneumonie, abces, empiem pleural. Invazia tumorii în bronhie cu distrucţia ei poate duce la formare de fistulă esofagobronşică și se manifestă prin tuse chinuitoare, uneori hemoptizie și febră. Totodată pot apărea și alte complicații cum ar fi mediastinita și pneumonia prin aspirație. În extinderea depățită a tumorii nu sunt excluse semnele de pericardită și hemoragiille cauzate de eroziunile vaselor sanguine.

În cancerul esofagian metastazat (metastaze în oase, ficat, plămâni, creier etc.) cele mai caracteristice semne sunt durerile în regiunile descrise și manifestarea patologiei organelor respective, implicate ăn proces.

METODELE DE DIAGNOSTIC

Diagnosticul clinic al cancerului esofagian se stabileşte în baza acuzelor, anamnezei, datelor obiective, investigaţiilor radiologice, endoscopice şi morfologice.

La inspecţia generală atrage atenţie tenul şi turgorul tegumentelor diminuate sau dispariţia aproape completă a stratului adipos subcutanat (caşexie). Pot fi depistaţi ggl măriţi în regiunea supraclaviculară.

Una din principalele metode de diagnostic ale cancerului esofagian este metoda radioimagistică. Investigaţiile radiologice încep cu radioscopia şi radiografia toracică.

Semiotica radiologică a cancerului esofagian depinde de dimensiunile tumorii, forma de creştere şi nivelul de implicare a peretelui esofagian. În cancerul esofagian cu creştere exofită principalul semn radiologic este defectul de umplere.

Forma endofită infiltrativă se manifestă radiologic printr-o rigiditate segmentară la nivelul tumorii sau prin stenoza lumenului însoţită de o dilatare suprastenotică în formă de ,,pâlnie" (semnul Trimadeau).

Cancerul ulcerant se manifestă radiologic prin depou de bariu sau „nişă".

Pentru studierea invaziei tumorii în ţesuturile şi organele învecinate se efectuează parieto- şi angiografia, pneumomediastinografia, fibrobronhoscopia și CT a toracelui.

Esofagoscopia sporeşte diagnosticul prin faptul, că permite vizualizarea tumorii şi prelevarea materialului pentru analiza citologică şi histologică.

Fig. 1. *Aspectul endoscopic și macroscopic al cancerului esofagian*

Metoda radiologică şi endoscopică permite stabilirea diagnosticului de cancer esofagian în 99-100% din cazuri. Metastazările la distanţă se depistează prin USG, TC, laparoscopie.

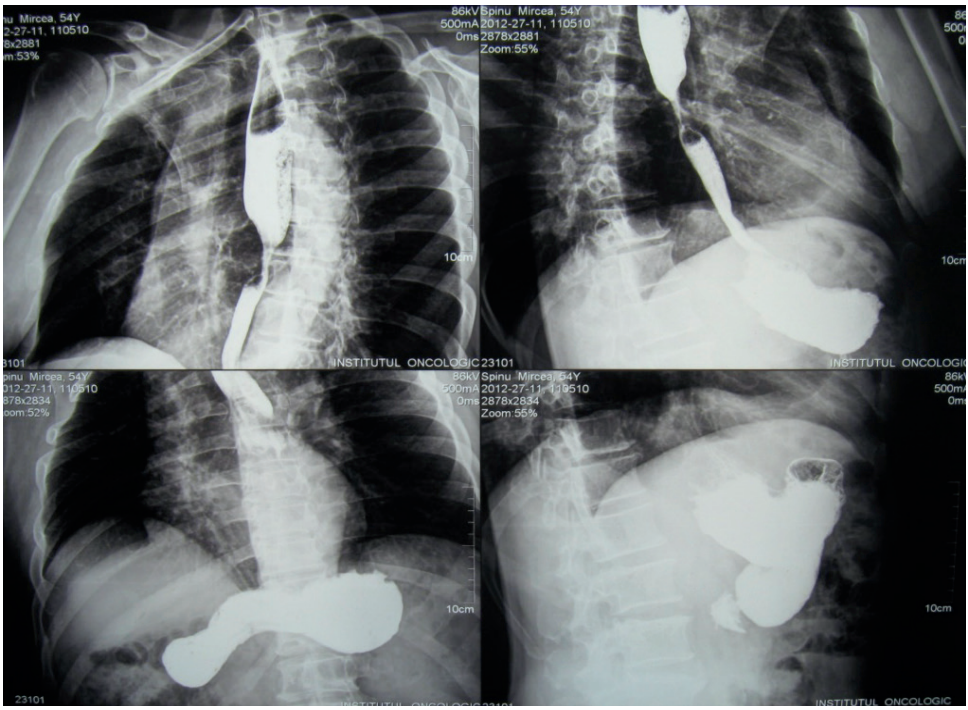


Fig. 2. *Radiografia baritată a esofagului. Forma infiltrativă a cancerului esofagian*

Diagnosticul diferenţial în cancerul esofagian

Se face cu patologii esofagiene sau extraesofagiene care au ca manifestare clinică prezența disfagiei. Herniile hiatale, diverticulii esofagieni, stricturile benigne esofagiene, esofagita de reflux, cardiospasmul, sunt afectiuni ce pot avea ca si manifestare prezența disfagiei. Unele dificultăți în diagnosticul diferențial al cancerului esofagian prezintă și tumorile benigne (adenoamele, papiloamele, fibroamele, leiomioamele), afectiunile mediastinale (gusi plonjante sau aberante) anevrisme aortice, pericardita, prin compresiune extrinseca. Diagnosticul diferențial se face clinic prin caracterul progresiv și istoric scurt al neoplasmului esofagian, a tabloului clinic si se confirma prin endoscopie, radiografie baritată a esofagului, tomografie și morfologie.

Tratamentul cancerului esofagian

Este cunoscut bine faptul, că nu poate fi vorba despre tratament radical a cancerului esofagian localizat în porțiunea toracică și abdominală fără componentul chirurgical.

Intervenţia chirurgicală este considerată tratamentul standard în boala localizată (T1-2 N0-1 M0), deşi supravieţuirea pe termen lung nu depăşeşte 25% în prezenţa afectării ganglionilor limfatici regionali.

Operațiile efectuate în cancerul esofagian

Operaţia Lewis

Principiul operației este esofagectomia cu plastia concomitentă gastrică într-un singur moment, accesul fiind transtoracal pe dreapta și laparotomia, care urmărește două scopuri: stadializarea procesului tumoral, pregătirea și mobilizarea stomacului pentru transferarea lui în cavitatea toracică. Plastia esofagului cu stomacul se efectuează mai sus de crosa aortei.

Operaţia Garlock

Această operație este indicată în tumorile localizate mai jos de arcul aortei.

Toracotomie pe stânga cu rezecția rebordului costal stâng şi prelungirea inciziei până la ombelic. Mobilizarea stomacului, rezecţia cardiei cu suturarea orificiului cardiei. Esofagul este înlăturat și ulterior se aplică gastroplastie într-un singur moment mai jos de crosa aortei.

Operaţia Torec *– 2 etape*

I etapă – Toracotomie pe stânga. Esofagul mobilizat pe tot traiectul. Rezecţia esofagului în porţiunea superioară. Esofagostomie cervicală din stânga.

Laparotomie. Mobilizarea stomacului (cardiei). Esofagul extras cu tumora în cavitatea abdominală şi rezecat împreună cu cardia stomacului. Ulterior se aplică gastrostomie procedeu Vitzel.

A II -ua etapă – Peste câteva luni dacă nu sunt semne de recidivă sau metastaze se efectuiază plastie cu ansele intestinului subţire sau cel gros.

Operaţia Khirschner – Nakayama

Operația este indicată în cancerul esofagian situat mai sus de crosa aortei.

Toracotomie pe dreapta. Mobilizarea esofagului până la cardie, rezecat şi suturat. Ulterior se efectuiază mediastinotomie cervicală. Esofagul este extras la suprafaţă cu tumora. Laparotomie, mobilizarea stomacului. Sub piele presternal se efectuiază un tunel prin care se mobilizează stomacul pe gât şi în regiunea cervicală se aplică esofago-gastro-anastomoză.

Operaţia Gavriliu

Se efectuează în treimea medie şi superioară a porţiunei toracice. La baza acetei operații stă gastroesofagoplastia intratoracică cu un lambou-tunel, format din curbura mare a stomacului sututat anisoperistaltic.

Tratamentul paliativ

Operaţiile paliative urmăresc scopul asigurării alimentării bolnavului în stadiile depăşite ale cancerului esofagian cu disfagie completă în scopul prelungirii supraviețuirii.

1. Tratamentul paliativ chirurgical constă în:
   – gastrostomie tip Vitzel, Kader sau Toprover;
   – rezecție paliativă cu anastomoza esofagogastrică;
   – esofagoplastie paliativă folosind peretele gastric sau colic.

Radioterapia paliativă se recomandă pentru tumorile din treimea superioară a esofagului și poate ameliora disfagia în 4-6 săptămâni. Radioterapia este folosită în fracţiuni obişnuite – 2Gy. Doza sumară 70-80 Gy.

Endoprotezarea se recomandă în cancerele avansate inoperabile. Endoprotezele pot fi din material plastic sau metalice autoexpandabile. Dilatarea stenozei maligne amelioreaza disfagia pentru o perioadă scurtă fiind recomandată în cazurile severe, necesitând a fi repetată la intervale din ce în ce mai scurte.

Tratamentul endoscopic cu laser aplicat în 2-3 ședințe poate restabili lumenul esofagian și ameliora disfagia. Tratamentul prin electrocoagulare cu sonda BICAP se aplică în tumorile situate în 1/3 superioară a esofagului și ameliorează disfagia pentru o perioadă de 6-8 săptămâni.

Radioterapia

Volumul tumoral lărgit include tumora primară și ganglionii limfatici regionali. Volumul țintă planificat include tumora plus 5 cm superior și inferior de tumora și 1,5 – 2 cm în plus față de marginile radiale. IMRT (radioterapia cu modularea intensității) poate fi utilizată în anumite cazuri pentru a reduce dozele administrate la cord și plamân.

Doze: Preoperator sau postoperator 41,4 – 50,4 Gy (1,8-2Gy/zi)

Terapie definitivă: 50-50,4 Gy (1,8-2Gy).

Radioterapia a fost utilizată ca o alternativă la chirurgie în tratamentul primar al cancerului esofagian. Se utilizează la pacienţii cu boală local raspândită şi pacienţii ce nu pot fi operați. Furnizează o paliaţie temporară. Supravieţuirea la 1 an este de 18% şi la 5 ani - de 6%.

Prognostic

Supraviețuirea la pacienții cu cancer esofagian depinde de stadiul bolii. Carcinomul cu celule scuamoase și adenocarcinomul, în stadiu similar, practic au aceleași rate de supraviețuire.

Rata generală de supravietuire la 5 ani pentru cancerul esofagian este de 19%. Pacienții fără afectarea ganglionilor limfatici au un prognostic și o rată de supravietuire la 5 ani semnificativ mai bună decât pacienții cu ganglionii limfatici implicați. Pacienții cu boala în stadiul IV au o rată de supraviețuire la 5 ani mai mică de 5%.

Supravieţuirea la 5 ani în funcţie de stadiu:

St. I	>50%
St. II	10-30%
St. III	>10%
St. IV	rar

Bibliografie

1. Zhang, HZ; Jin, GF; Shen, HB (2012). „Epidemiologic differences in esophageal cancer between Asian and Western populations". Chinese journal of cancer. 31 (6): 281-6. doi:10.5732/cjc.011.10390. PMC 3777490. PMID 22507220.
2. Montgomery, EA; et al. (2014). „Oesophageal Cancer". În Stewart, BW; Wild, CP. World Cancer Report 2014. World Health Organization. pp. 528–543.
3. Stahl, M; Mariette, C; Haustermans, K; Cervantes, A; Arnold, D; ESMO Guidelines Working, Group (2013). „Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 24 Suppl 6: vi51–56. doi:10.1093/annonc/mdt342. PMID 24078662.
4. R. Birla, Florin Achim, M. Boeriu. Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. În: M. Beuran - editor, Course of Surgery. Textbook for the 4th and 5th year medical students. Vol 1. Carol Davila University Press Bucharest, 2016. Chapter 9.5; p232-236.
5. I. N. Mateș, D. Dinu, Florin Achim. Rare esophageal tumors. În: M. Beuran - editor, Course of Surgery. Textbook for the 4th and 5th year medical students. Vol 1. Carol Davila University Press Bucharest, 2016. Chapter 9.7; p251-253.

4.3. TUMORILE MEDIASTINULUI

Valentin Martalog, Corneliu Prepeliță, Sergiu Brenișter

Formaţiunile mediastinului (tumorile şi chisturile) constituie 3-7% în structura maladiilor oncologice. Mai frecvent ele sunt depistate la persoanele cu vârsta între 20 și 40 ani. Dintre toate tumorile mediastinului 80% sunt benigne, iar 20% - maligne.

Anatomia topografică a mediastinului

Mediastinul este o parte a toracelui, limitată anterior de stern și parţial de cartilajul coastelor şi fascia posterioară a sternului, posterior – partea anterioară a porţiunii toracice a coloanei vertebrale, colul coastelor şi fascia prevertebrală, lateral – foiţele pleurei mediastinale. Graniţa inferioară a mediastinului este diafragmul, cea superioară – condiţionat se consideră nivelul aperturei superioare a cutiei toracice. Din punct de vedere anatomic, mediastinul este un spaţiu unic divizat în compartimente.

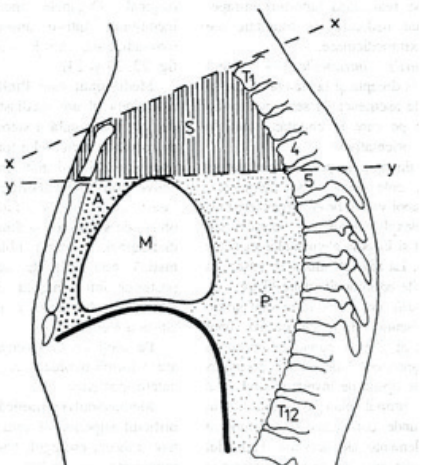


Fig. 1. *Limitele și compartimentele mediastinului*

În mediastinul superior se află timusul, venele brahiocefalice, porțiunea superioară a venei cave superioare, arcul aortei și arterele ce deviază de la el, porțiunea superioară a

esofagului, traheea, porțiunile respective ale canalului limfatic toracic, trunchiurilor simpatice și ale nervilor vagi și diafragmatici.

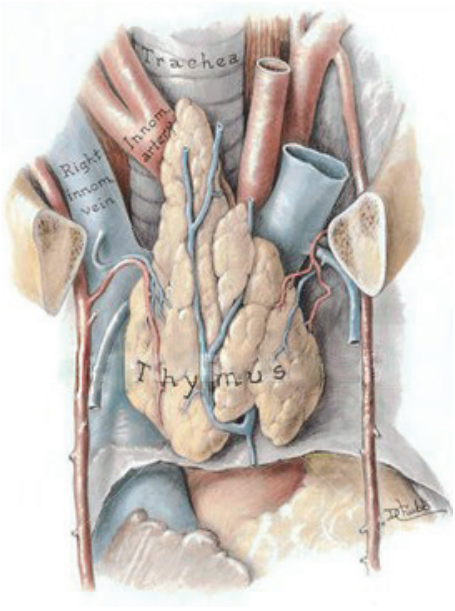


Fig. 2. *Conținutul mediastinului superior*

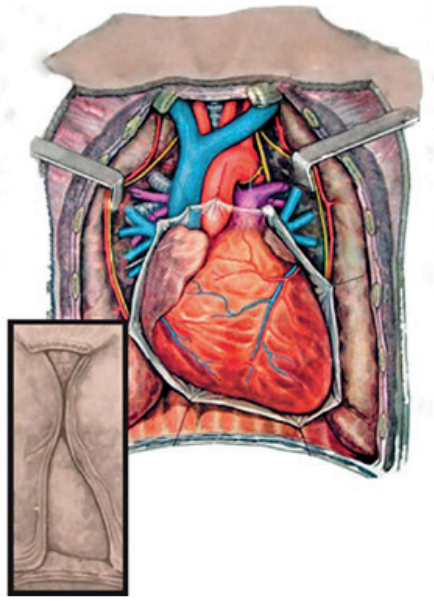


Fig. 3. *Conținutul mediastinului mediu*

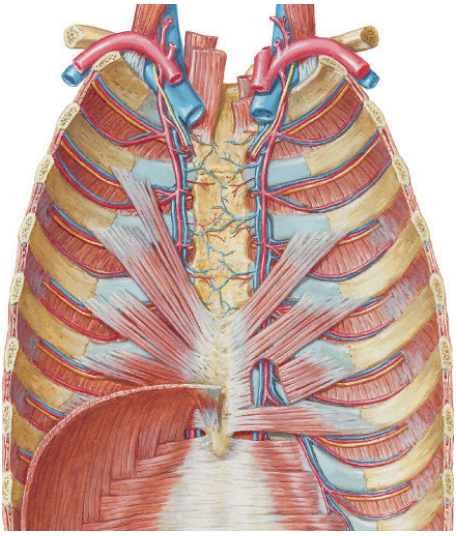


Fig. 4. *Conținutul mediastinului anterior*

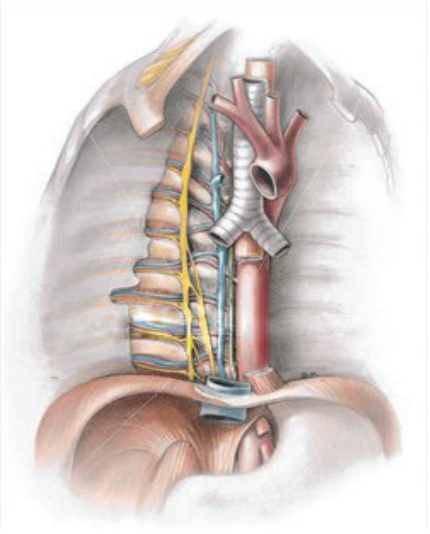


Fig. 5. *Conținutul mediastinului posterior*

În mediastinul mediu sunt situate: pericardul și cordul, bifurcația traheei şi bronşiile principale, arterele şi venele pulmonare, nervii diafragmali, vasele diafragmopericardiale, ganglioni limfatici.

Mediastinul anterior conține: ţesut celulo – adipos, fascia intratoracică, ramuri ale arterei şi venei toracice interne şi ganglioni limfatici.

Mediastinul posterior include: porțiunea toracică a aortei descendente, venele azigos şi hemiazigos, lanțul simpatic, nervii vagi, esofagul, ductul limfatic toracic, ganglionii limfatici mediastinali posteriori și prevertebrali, ţesut adipos, nervii simpatici.

Clasificarea tumorilor mediastinului

În prezent nu există o clasificare unică a tumorilor mediastinului. În literatură sunt descrise clasificările clinico – radiologică, chirurgicală, clinico-anatomică, histologică. Pentru clinicişti mai bine venită este clasificarea tumorilor mediastinului propusă de I.P. Dedkov şi V.P.Zaharîcev (1982), care include următoarele grupuri de tumori:

- Tumorile primare ale mediastinului care se dezvoltă din mediastin şi formaţiunele timusului.
- Tumorile organelor mediastinului (traheea, esofagul, cordul, pericardul etc.).
- Tumorile cu punct de pornire din structurile anatomice învecinate (pleura, peretele toracic, coloana vertebrală, diafragmul).
- Tumorile maligne secundare (forma mediastinală a cancerului pulmonar, metastaze din alte organe).

Chisturile mediastinului sunt incluse aparte în grup.

CLASIFICAREA CHISTELOR ŞI TUMORILOR MEDIASTINALE

CLASIFICAREA ANATOMOPATOLOGICĂ

1. TUMORILE NEGANGLIONARE cuprind:

a. Tumori derivate din ţesut normal situat în mediastin

- **Origine respiratorie -** chiste bronhogenetice**,**
- **Origine digestivă -** chiste – esofagiene,
- **Origine celomică -** chiste – pleuropericardice,
- **Origine vasculară –** limfangioame,
- **Origine meningorahidiană**- meningocelul.

b. Tumori dezvoltate din ţesuturi, care nu sunt în mod normal în mediastin

Tumori **benigne -** teratoame, chisturi dermoide.

Tumori **maligne -** coriocarcinomul, seminomul primitiv.

c. Tumorile dezvoltate din ţesuturi mediastinale adulte:

Origine conjunctivă:

- **benigne -** lipom, fibrom, miom, condrom, osteom,
- **maligne -** miosarcom, condrosarcom.

Origine **nervoasă** (tumori neurogene):

- **benigne** - neurinom, ganglioneuroame,
- **maligne** – ganglioneuroblastoame, simpatoblastoame.

Origine **glandulară:**

- tumori timice – timoame,
- tumori tiroidiene - guşi mediastinale,
- tumori paratiroidiene mediastinale.

d. Tumori parazitare - chistele hidatice mediastinale.

2. TUMORILE GANGLIONARE MEDIASTINALE

- Tumori limfoganglionare:

  primitive - şi secundare

Stadiile de răspândire a procesului sunt:

I – tumora în limitele organului şi capsulei

II – tumora afectează capsula

III – metastaze limfogene regionale (paraorganică)

IV – disiminare paracardiacă

Formaţiunile mediastinului mai pot fi clasificate după principiul localizării lor. În mediastinul anterior, preponderent se întâlnesc guşa plonjată, tumorile timusului, teratoamele, limfoamele, tumorile vasculare, chisturile inclusiv şi cele ale pericardului, lipoamele.

În mediastinul posterior se depistează de cele mai multe ori tumorile neurogene şi chisturile enterogene, iar în cel mediu – chisturile bronhogene, sarcoidoza, limfoamele. Nu au o localizare tipică fibromul, fibrosarcomul şi leiomiomul. Trebuie de menţionat faptul, că tumorile şi chisturile cu aceeaşi structură morfologică pot fi depistate şi în alte părţi ale mediastinului.

Evoluţia clinică

Semnele clinice ale tumorilor mediastinului depind de dimensiunile şi localizarea tumorii, viteza de creştere a procesului patologic, gradul de compresie, deplasarea şi invazia organelor vitale situate în mediastin. La 1/3 de pacienţi cu tumori ale mediastinului semnele clinice lipsesc.

Evoluţia clinică a tumorilor mediastinului depinde de dereglarea funcţiilor organelor mediastinului şi se manifestă printr-un semn clinic unic sau mai multe (sindroame).

Sindromul de afectare a nervilor (durerea) se instalează în tumorile benigne şi maligne ale mediastinului anteior şi posterior.

Sindromul de comprimare a traheei, bronşiilor mari, plămânilor se manifestă prin tuse, dispnee, hemoptizie, caracteristice pentru tumorile maligne cu creştere rapidă localizate în mediastinul anterior.

Fig.6. *Sindromul de venă cavă superioară: edem al feţei, gâtului, dilatarea venelor subcutane a toracelui*

Sindromul de venă cavă superioară este caracteristic mai mult pentru limfoame, timoame, forma mediastinală a cancerului pulmonar şi se manifesta prin cefalee, dispnee, cianoza buzelor, faţa ovală, gâtul împăstat, dilatarea venelor subcutane.

Slăbiciunea generală, indispoziţia, febra se instalează în rezultatul sindromului de afectare a stării generale a organismului.

Sindromul miastenic se manifestă sub formă de slăbiciune musculară parţială sau totală: ptoză palperabilă, dereglarea actului de glutiţie, somnolenţă.

În comportamentul bolnavilor se observă poziţii neobişnuite, deseori ei caută poziţii forţate pentru a diminua compresia organelor mediastinului.

Majoritatea pacienţilor cu tumori şi chisturi ale mediastinului sunt bolnavi cronici, care în rezultatul creşterii lente şi a funcţiei compensatorie suficiente a organelor mediastinului adoptate în condiţii noi nu se adresează la medic.

Diagnosticul

Iniţial tumorile mediastinului evoluează fără manifestări clinice sau acestea pot fi neînsemnate. Odată cu creşterea tumorii, compresiei şi deplasarea organelor mediastinului se instalează şi semnele mediastinale. Un rol important în diagnosticul acestei maladii îl are anamnesticul şi examenul fizic, deşi în majoritatea cazurilor tumorile mediastinului sunt depistate prin radiografia digitală medicală ocazional.

Metodele principale de diagnostic ale tumorilor mediastinului sunt:

- radiografia digitală
- radioscopia polipoziţională, radiografia toracică în două proiecţii şi tomografia computerizată
- funcţia respiratorie a plămânilor
- electrocardiografia

- analizele clinice

Aceste metode permit creearea unei imagini generale a localizării procesului. Tumorile de dimensiuni mici situate în mediastinul anterior nu se văd după stern în proiecţia de faţă, ele pot fi depistate în cea de profil.

Imaginea radiologică pune în evidenţă forma, dimensiunile, densitatea, conturul formaţiunii, localizarea şi legătura ei cu ţesuturile adiacente. Tumorile mediastinului au imaginea radiologică identică, ceea ce face un diagnostic diferenţial dificil.

Fig.7. *Radiografia toracică de faţă. Tumoare mediastinală pe stânga*

Fig.8. *Radiografia toracică de faţă. Tumoare mediastinală pe dreapta*

Metodele suplimentare de diagnostic:

- Bronhoscopia
- Esofagoscopia
- Ultrasonografia cutiei toracice
- Angiografia
- Tomografia computerizată a toracelui
- Puncţia biopsie transtraheobronşică
- Biopsia prescalenă a ganglionilor limfatici
- Mediastinotomia parasternală
- Analiza histologică a materialului bioptic.

Bronhoscopia pune în evidenţă legătura tumorii cu traheea şi bronşiile (compresie, invazie). În caz de necesitate, ea permite colectarea materialului pentru analiza morfologică.

Esofagoscopia este utilizată în tumorile mediastinului posterior pentru a preciza legătura lor (concreştere, compresie) cu esofagul.

Angiografia este eficientă în caz de afectare a vaselor, pune în evidenţă gradul de compresie, concreştere şi permite o diferenţiere a tumorii de patologia vasculară. Angiografia are un loc deosebit în aprecierea rezecabilităţii tumorii şi determinarea volumului operaţiei.

Ultrasonografia permite depistarea tumorii, raportul ei cu vasele sanguine mari (aorta) şi ramurile ei principale, vena cavă superioară şi venele brahiocefalice, trunchiul pulmonar şi arterele pulmonare. Cu ajutorul ultrasonografiei este posibilă depistarea compresiei, concreşterii, deplasarea vasului respectiv şi a conglomeratului tumoral care încolăţăceşte vasele.

Este indiscutabil aportul tomografiei computerizate în diagnosticul formaţiunilor mediastinului. Această metodă oferă date precise asupra relaţiilor tumorii cu ţesuturile adiacente, vasele magistrale mari, pericardul, cordul şi plămânii. De asemenea, această metodă aduce mai multă informaţie în modificările de structură a tumorii (componentul solid, zone de necroză şi calcificări). Evaluarea densitometrică permite cu o mare precizie depistarea lipoamelor şi chisturilor, afectarea timusului, iar prin contrastarea intravenoasă – anomaliile de dezvoltare a vaselor sanguine şi anevrismele.

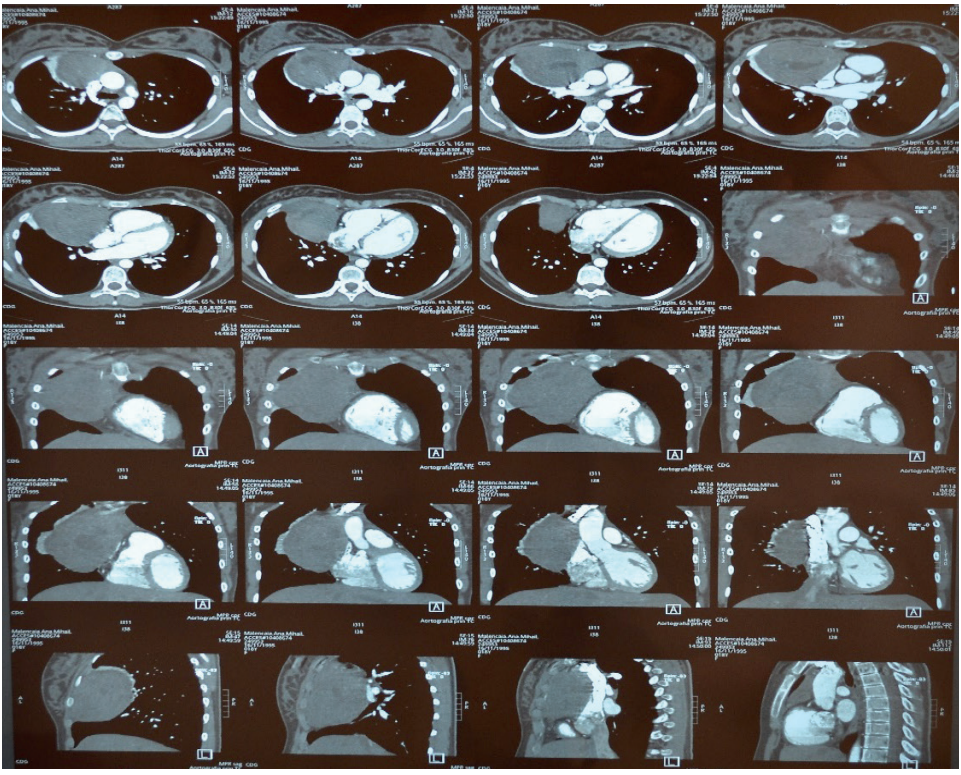


Fig.9. *Tomografia computerizată a toracelui cu contrast. Tumoră a mediastinului anterior pe dreapta (limfom)*

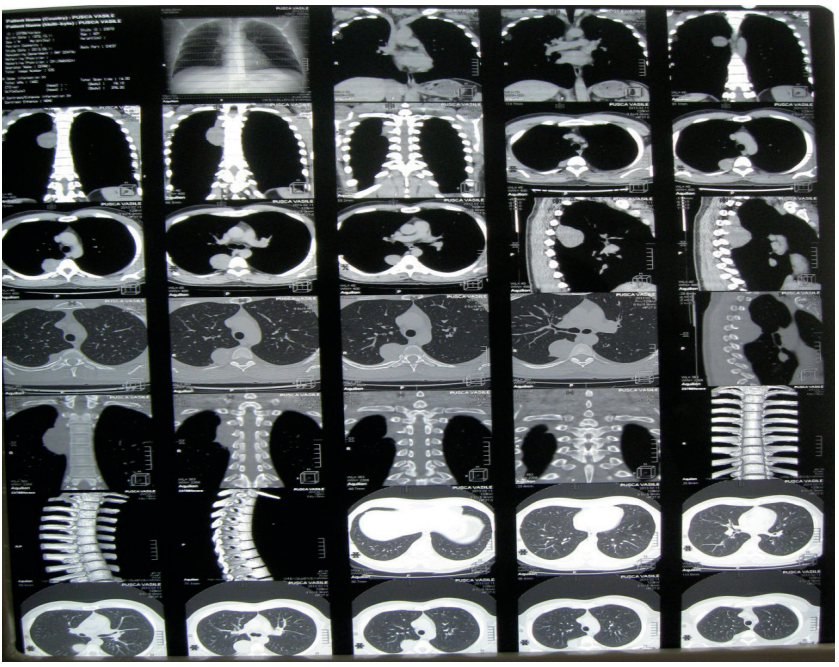


Fig.10. *Tomografie computerizată a toracelui. Tumoare neurogenă a mediastinului posterior pe dreapta*

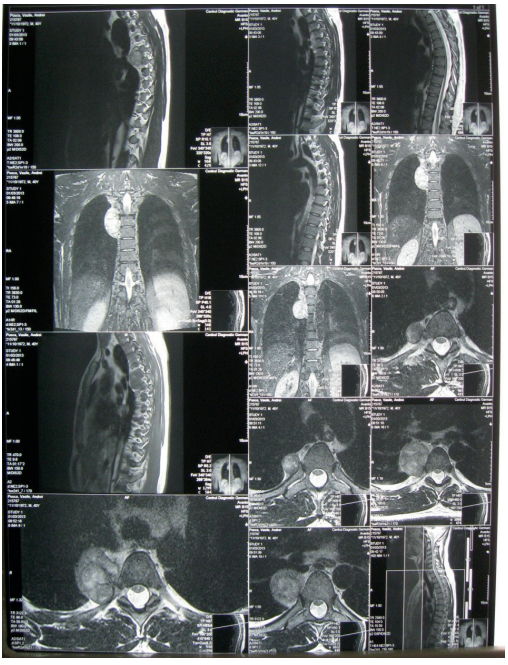


Fig.11. *Rezonanța magnetică nucleară a toracelui.Tumoare a mediastinului posterior pe dreapta*

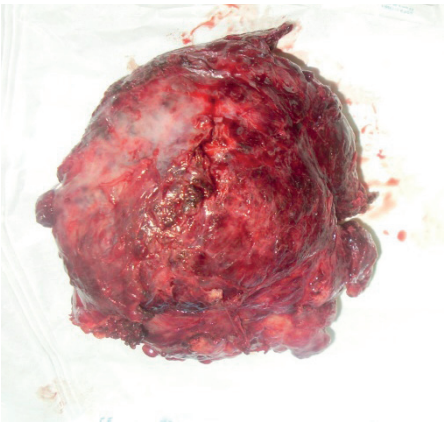


Fig.12. *Aspectul macroscopic al unei tumori mediastinale (teratom imatur)*

Puncţia transtoracică a tumorilor mediastinului permite un diagnostic pozitiv până la 30% din cazuri. Valoarea ei se ridică până la 90% dacă este efectuată sub controlul tomografiei computerizate. Sunt satisfăcătoare şi rezultatele puncţiei efectuate sub controlul ultrasonografiei.

Biopsia prescalenă Daniels este utilizată în caz când palpator sunt depistaţi ganglioni limfatici în regiunea cervicală (anterior de muşchiul sterno-cleido-mastoidian). Rezultatul morfologic confirmă caracterul malign al tumorii sau a unei maladii de sistem cum ar fi limfomul, sarcoidoza etc. Biopsia ganglionilor limfatici poate fi efectuată şi din alte regiuni (axilară, inghinală).

Atunci când nu este posibil de efectuat biopsia ganglionilor limfatici sau rezultatul puncţiilor este negativ, mai bine venită este mediastinotomia parasternală. Rezultatul histologic de urgenţă în mediastinotomia parasternală uneori poate fi finisat cu toracotomie sau sternotomie curativă.

Fără îndoială examenul citologic nu înlocuieşte metoda histologică. Numai verificarea morfologică a bioptatului obținut în rezultatul biopsiei ganglionului limfatic sau a tumorii mediastinale permite stabilirea cu certitudine a diagnosticului definitiv.

Mediastinoscopia şi pneumomediastinografia sunt utilizate mai puţin în diagnosticul tumorilor mediastinului din motivul complicaţiilor majore care pot avea loc şi nu sunt atât de informative.

Tratamentul

Tratamentul chirurgical al bolnavilor cu tumori ale mediastinului prezintă o sarcină dificilă datorită asemănării semnelor clinice şi radiologice a tumorii primare, dificultăţilor verificării morfologice care în cele din urmă duc la erori în diagnostic şi tratament. Numai confirmarea morfologică a diagnosticului permite alegerea metodei de tratament a pacienţilor cu tumori ale mediastinului. După verificarea diagnosticului este necesar de apreciat rezecabilitatea tumorii.

Contraindicaţiile absolute ale tratamentului chirurgical la bolnavii cu tumori mediastinale sunt:

- sindromul de venă cavă superioară gradul II – III (dilatarea venelor feţei, gâtului, toracelui, cianoză, presiunea venoasă mai mult de 200mm col. H2O2)
- pleurezia şi pericardită exudativă
- metastaze la distanţă
- invazia tumorii în esofag confirmată radiologic şi endoscopic (este necesar de apreciat posibilităţile rezecţiei esofagului)
- invazia tumorii în trahee şi bronşiile primare confirmată prin examen radiologic şi endoscopic.

În cazul tumorilor mediastinului fără confirmare morfologică şi contraindicaţii absolute către operaţie, tratamentul începe cu etapa chirurgicală. Aşa se procedează şi cu timoamele maligne st. I – II şi tumorile neurogene ale mediastinului posterior cu contur clar.

În cazul bolnavilor cu chisturi celomice ale pericardului şi cu dureri în regiunea cordului, disfagie pronunţată, dereglări de ritm ale cordului este indicată intervenţia chirurgicală.

Chisturile bronhogene şi enterogene se pot complica cu hemoragie, supuraţie sau pot maligniza şi necesită intervenţie chirurgicală.

În cazul tumorilor maligne rezecabile confirmate histologic şi radiosensibile (timomul epitelial şi limfoid, angiosarcomul, rabdomiosarcomul, liposarcomul) este de preferință tratamentul combinat (intervenţie chirurgicală în combinaţie cu radioterapie).

Tumorile radiosensibile (fibrosarcomul, condrosarcomul, carcinoidul, şvanomul malign, leiomiosarcomul) după opeaţii radicale nu necesită tratament radiant.

Operația este considerstă radicală în tumorile mediastinului atunci, când tumora a fost înlăturată împreună cu capsula şi ţesutul adipos adiacent, rezecţia organelor în care ea invadează (plămân, pericord, nerv, vase etc.).

Radioterapia conform programului radical este indicată bolnavilor după operaţii paliative şi toracotomii exploratorii chiar şi în cazul tumorilor radiorezistente fiind unica şansă de a ajuta această categorie de pacienţi.

Utilizarea chimioterapiei în tumorile maligne nerezecabile ale mediastinului depinde de eficacitatea radioterapiei după program radical şi structura morfologică a tumorii.

În cazul maladiei Hodjkin, limfomului non Hodjkin şi a timomului malign cu rezecabilitate redusă, tratamentul începe cu polichimioterapia şi ca rezultat are loc diminuarea semnelor generale a maladiei, masei tumorale şi facilitează tratamentul radioterapic ulterior.

Tratamentul combinat cu radioterapie are prioritate faţă de cel chirurgical. Volumul radiaţiei, doza sumară a radioterapiei postoperatorie şi metoda de fracţionare sunt în dependenţă de volumul operaţiei şi particularităţile procesului tumoral. După operaţii radicale este mai raţional de iradiat patul tumorii înlăturate cu scop de a preîntâmpina apariţia recidivelor.

Bibliografie

1. RICHARD L.DRAKE, WAYNE VOGL, ADAM W.M. MITCHELL. (2004). *Gray's Anatomy for Students* **.Churchill Livingstone - Chapter 3. Thorax - Regional anatomy – Mediastinum.**
2. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О., Тюляндин С.А., Карселадзе А.И., Савелов Н.А., Ахмедов Б.Б. Диагностика и лечение больных опухолями средостения.// Анналы науч. центр хирургии РАМН № 11, 2000, с. 84-88.
3. Olimpia Nicolaescu. Patologia mediastinului. Cursul XVI.- 2014.- 9 p.
4. VALENTIN MARTALOG, DANIELA TOACĂ, ALEXEI ROBU. Tumorile disembriogenetice mediastinale. Diagnosticul şi tratamentul. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, nr.1 (50). Chişinău, 2016, p. 267-273.
5. CEPOIDA E., ROTARU N., GLADUN N., UNGUREANU S., CONDREA, S.,CEPOIDA P**.** Diagnosticul imagistic în patologia mediastinului. Indicaţie metodică pentru medici-rezidenţi.Chişinău, 2009; 52 p.
6. V. Martalog, D. Guriţanu, T. Rotaru, S. Martalog. *Diagnosticul sindromului de venă cavă superioară cauzat de tumorile mediastinului*. Indicație metodică. Chişinău, 2012, 30 p.
7. Bonadies J, D'Agostino RS, Ruskis AF, Ponn RB. Outpatient mediastinoscopy. J Thorac Cardiovasc Surg 2013; 106:686–688
8. MARTALOG VALENTIN. Diagnosticul şi tratamentul chirurgical al tumorilor neurogene mediastinale. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale. Chişinău, 2014, nr.2 (43), p.157-162

CAPITOLUL V

TUMORILE TRACTULUI GASTROINTESTINAL

5.1 CANCERUL GASTRIC

Ghidirim Nicolae, Șchiopu Victor, Corobcean Nadejda, Antoci Lilian

Cancerul gastric (CG) este una din problemele importante ale medicinii. Pe parcursul unui an pe glob mor circa 2 milioane de oameni din cauza CG.

In ultimii 5 ani se manifestă o diminuare a numărului de bolnavi cu cancer gastric. Cu toate acestea sunt ţări, unde CG nu numai că nu are tendinţă spre scădere, ci dimpotrivă numărul bolnavilor creşte.

Incidenţa cea mai înaltă atât la bărbaţi, cât şi la femei este în Japonia, constituind în unele regiuni 90 la 100.000. Destul de înaltă este incidenţa CG în Chile, ţările Europei Centrale şi Occidentale.

În Moldova în ultimii 5 ani CG are o tendinţă spre diminuare şi ocupă locul 4 în structura oncologică, constituind 13,2 în 1997 în timp ce în 2018 au fost înregistrate 445ca ceea ce constituie o incidență de 12,5%$_{00}$.

Ţările cu cea mai mică incidenţă a CG sunt Mexic, Senegal, Indonezia.

Etiopatogeneza

La fel ca şi celelalte sedii, localizări în apariţia CG pot fi enumeraţi un şir de factori şi stări precanceroase ce pot favoriza declanşarea procesului tumoral.

Factorii ce pot favoriza apariţia CG (unii sunt cancerigeni) alcătuiesc lista următoare:

1. Produsele alimentare bogate în hidrocarburi.
2. Prezenţa benzipirenului (substanţă cancerigenă unanim recunoscută de savanţi şi clinicieni) care este rezultatul modalităţii pregătirii bucatelor bogate în grăsimi animaliere la temperaturi înalte (produse prăjite pe tigaie, frigărui etc.).
3. Produsele alimentare şi apa potabilă bogată în nitriţi şi nitraţi pe fondul cărora se formează o altă substanţă cancerigenă – nitrozamina.
4. Nu se exclude rolul alcoolului consumat abuziv – CG la alcoolicii cronici se întâlneşte de 3 ori mai frecvent decât la restul populaţiei.
5. Factorul ereditar este constatat foarte rar ≈1-3% din cazuri (sindromul Gardner, polipoza familială, etc.).
6. CG se întâlneşte mai frecvent în unele sindroame de dereglări imunobiologice: boala Bruton (agamaglobulinemia X, insuficienţă imună cu timom, LNH etc.
7. Dereglări cromosomice: xerodermia pigmentară, anemia Fanconi şi al.
8. Sindroamele de fragilitate cromozomială (xeroderma pigmentozum, anemia Fanconi, ataxia teleangiectazică - sindromul Louis-Barr etc.).
9. Infecţia Helicobacter pylori.

Stările precanceroase

Către maladiile precanceroase ale stomacului se referă un şir de procese patologice ale mucoasei gastrice, dintre ele cel mai important rol le revine gastritelor cronice cu secreţie redusă, boala ulceroasă, polipii gastrici, anemia pernicioasă etc.

1. Gastritele cronice atrofice hipoanaacidice. Dintre toate patologiile gastrice 50-60% sunt constituite de gastrita cronică. Cancerul gastric apare pe fondul gastritei la 5-10% de bolnavi. Bolnavii cu gastrită cronică (îndeosebi cei cu secreţie hipo- şi anacidă) trebuie să fie supravegheaţi sistematic, cu efectuarea examenelor clinice, radiologice, endoscopice cu determinarea secreţiei şi prelevarea biopsiei nu mai rar de 2 ori pe an, realizându-se asanarea acestei categorii de bolnavi. La cea mai mică suspecţie de malignizare bolnavii trebuie urgent investigaţi şi, în caz de confirmare a diagnosticului supuşi intervenţiei chirurgicale.

2. Boala ulceroasă, ulcerul gastric. Frecvența apariției în ulcer e de 2-25% (L.M.Ratner). Mai des malignizează ulcerele «înalte» (ulcerul cardiei şi subcardiei, ulcerul curburii mari). Malignizarea ulcerului gastric se manifestă prin următoarele semne clinice: dispariţia periodicităţii şi evoluţiei de ciclu al ulcerului, modificarea variată a durerilor, care devin permanente şi mai puţin intense, independente de perioada alimentării. în cazul malignizării ulcerului apar semne caracteristice radiologice şi gastroscopice: transformarea dimensiunilor ulcerului, lipsa peristaltismului, marginile ulcerului nedesluşite, dispariţia convergenţei pliurilor mucoasei gastrice la o distanţă de câţiva centimetri (2-3 cm) de la marginea craterului ulceros, apariţia elementelor tumoroase în centrul defectului ulceros.

În cazurile existenţei ulcerului gastric mai mult de doi ani cu margini caloase, cu diametrul peste 2 cm, situat în partea proximală sau pe curbura mare, fără efect după tratamentul medicamentos, acutizări frecvente - toate acesteadictează un tratament chirurgical.

Totodată, japonezii, nu includ ulcerul gastric în patologia precanceroasă. Încă în 1912 Aschoff spunea: «Nu malignizează ulcerul, ci «ulcerează» cancerul». De aceeaşi părere sunt oncologii Hisamichi, Kobiyama care la 2180 de bolnavi ulceroşi au depistat un cancer în 2,6% din cazuri.

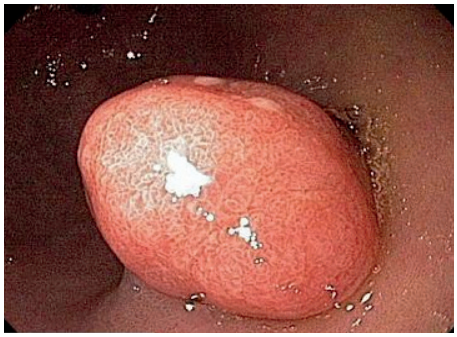
3. Polipii: constituie 5-10% dintre toate tumorile stomacului şi mai des se întâlnesc la vârsta de 40-50 de ani şi se situează prioritar în regiunea antrală. Malignizează 1,5-

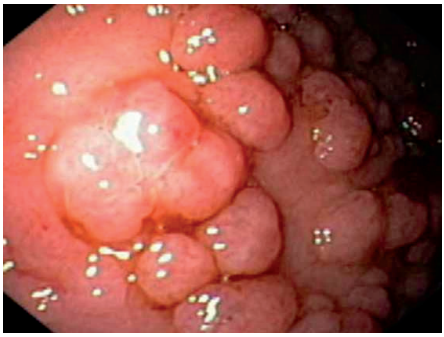
60% (Melnicov). Polipozele familiale malignizează mult des. Polipii de provenienţă inflamatorie malignizează foarte rar.

a. solitari – 5%

b. polipoza difuză – 15%

c. polipoza familială – 100%

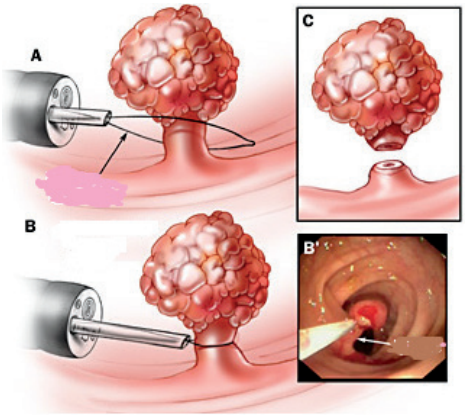




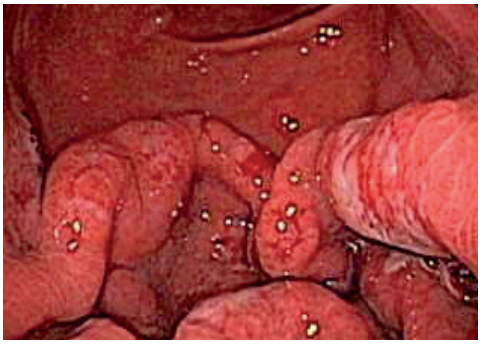
Intervenţiile chirurgicale (polipectomia endoscopică, rezecţia segmentară, subtotală sau gastrectomia în polipoza difuză) sunt incluse în profilaxia malignizării polipilor.

4. Cancerul stomacului rezecat pe motive de ulcer nu are importanţă sediul ulcerului. Conform datelor mai multor autori cancerul stomacului rezecat apare după 15-20 de ani după rezecţiile gastrice pe motive de ulcer, atât gastric cât şi duodenal şi se întâlneşte în 0,1-4,9%.

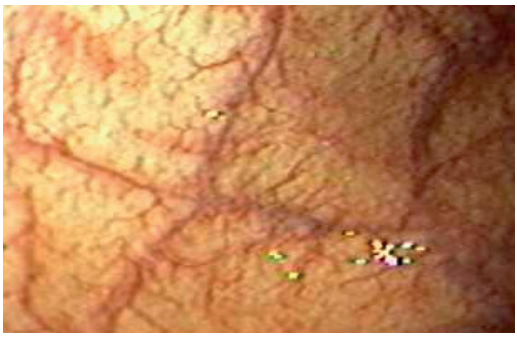
Dispensarizarea, examenul radiologie şi gastroscopic sunt metodele principale de diagnostic diferenţial.



5. Maladia Menetrie – gastrita difuză hiperplastică cu elemente de pseudopolipoză. Prezintă o gastrită hiperplazică segmentară cu elemente de pseudopolipoză uneori cu metaplazia mucoasei gastrice. Necesită aceeaşi dispensarizare minuţioasă şi investigaţii periodice pentru excluderea malignizării.



6. Anemia B_{12}-deficitară, maladia Adisson-Birmer. Frecvenţa cancerului gastric în anemia pernicioasă e de 2,5 - 8,1%. Tratamentul bolnavilor cu anemie pernicioasă dictează aplicarea preparatelor hepatice, gastrice, vit. B_{12} şi altele. Dispensarizarea, examenul radiologie şi gastroscopic sunt metodele principale de diagnostic diferenţial.



7. Cancerul ereditar. În clasificarea Lauren cancerul gastric se divizează în cancerul intestinal care apare pe o mucoasă cu patologii care ar servi drept factori care provoacă malignizarea. Factorul ereditar se înregistrează doar în formele difuze.

Sediul tumorii:

50 - 60% - piloroantral

15 - 20% - regiunea proximală a stomacului (cardia şi marea tuberositate)

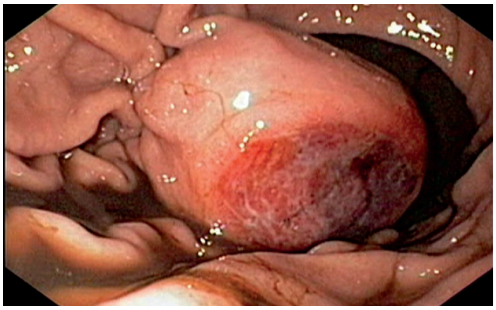
10 -15% - curbura mică

2% - curbura mare

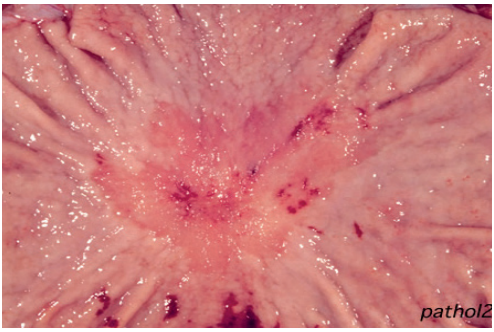
3% - afecţiune totală.

Formele macroscopice sau formele de creştere a tumorii

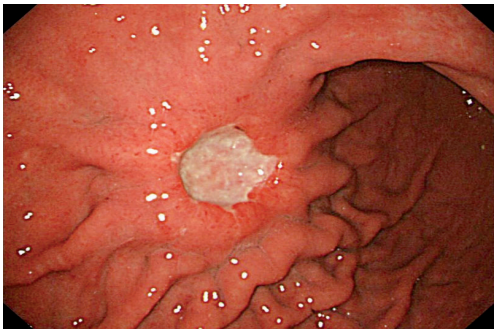
1. Exofită – creşte în lumenul, cavitatea gastrică, este ceva mai delimitată în creştere (polipoidă, conopidiformă, creştere „în farfurie") foarte rar provoacă stenoză, dar sangvinează mai frecvent, metastazează mai tardiv.



2. Endofită:



a) infiltrativ-difuză



b) infiltrativ-ulceroasă

Formele infiltrative provoacă pilorostenoze şi stenoze cardioesofagiene cu disfagie, mult mai devreme metastazează.

3. Forma mixtă – se întâlnesc atât elemente de exo- cât şi endofite.

Formele histologice

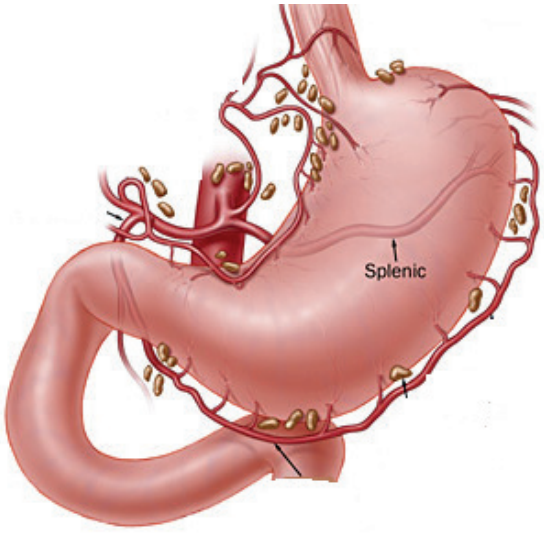
De regulă este forma adenomatoasă (adenocarcinom) cu diferite grade de diferenţiere (G_1 – binediferenţiată, G_2 – moderat diferenţiată, G_3 – slab diferenţiată sau nediferenţiată, anaplazică), pavimentos. Se mai întâlnesc tumori maligne neepiteliale – leiomiosarcomul, limfosa şi al.

Căile de metastazare

Topografic Lambert divizează aparatul limfatic regional gastric în 3 staţii – colectore:

Staţia N1:

- paracardiali pe dreapta
- paracardiali pe stânga
- ggl ai curburii mici
- ggl ai curburii mari
- suprapilorici
- infrapilorici (subpilorici)



Staţia N2:

- ggl ai a.g. sinistra
- ggl ai a. comune hepatice
- ggl ai tr. celiac
- ggl ai arterei lienale
- ggl ai hilului splenic

Staţia N3:

- ggl ai ligamentului hepatoduodenal
- ggl ai mezoului intestinului subţire
- ggl pe parcursul arterei mezocolice
- ggl paraaortali
- ggl retropancreatici

Tot pe cale limfatică se întâlnesc metastazele la distanţă după cum urmează: Virhov-Troisier (metastazele cervicale supraclaviculare, de regulă pe stânga); Kruckenberg (metastazele ovariene); Schnitzler – Blummer (pararectale) şi al. Aparatul regional al ggl limfatici gastrici.

Hematogenă (mt la distanţă, 2/3 revin celor hepatice, pulmonare, în creier şi al.).

Calea mixtă: direct de pe peritoneul visceral pe parietal şi din nou visceral, de asemenea pe parcursul vaselor limfatice.

Clasificarea TNM, Geneva 2017

Clasificarea se aplică numai carcinoamelor.

Modificările prezente în această ediţie (comparativ cu ediţia a şaptea) s-au bazat pe recomandările venite din partea Proiectului de Stadializare al Asociaţiei Internaţionale pentru Cancerul Gastric (International Gastric Cancer Assodation Staging Project).

Procedurile pentru evaluarea categoriilor T, N şi M sunt următoarele:
Categoriile T Examinare fizică, imagistică, endoscopie şi/sau explorare chirurgicală

Categoriile N Examinare fizică, imagistică şi/sau explorare chirurgicală
Categoriile M Examinare fizică, imagistică şi/sau explorare chirurgicală

Ganglioni limfatici regionali

În afara ganglionii limfatici regionali descriși mai sus va fi caracterizată și implicarea altor ggl intraabdominali, precum cei retropancreatici, mezenterici şi paraaortici care sunt incluși drept metastaze la distanţă.

Clasificarea clinică TNM

T -Tumora primară

T_X Tumora primară nu poate fi evaluată
T_0 Fără dovezi ale tumorii primare

T_{is} Carcinom in situ: tumoră intraepitelială fără invazia laminei propria, displazie de grad înalt

T_1 Tumora invadează lamina proprie, musculara mucoasei sau submucoasa
T_{1a} Tumora invadează lamina propria sau musculara mucoasei
T_{1b} Tumora invadează submucoasa
T_2 Tumora invadează musculara propria
T_3 Tumora invadează subseroasa

T_4 Tumora perforează seroasa (peritoneul visceral) sau invadează structurile adiacente [a,b,c]

T_{4a} Tumora perforează seroasa

T_{4b} Tumora invadează structurile adiacentea[a,b]

Note

[a] Structurile adiacente ale stomacului sunt splina, colonul transvers, ficatul, diafragmul, pancreasul, peretele abdominal, glanda suprarenală, rinichiul, intestinul subţire şi spaţiul retroperitoneal.

[b] Extensia intramurală la nivelul esofagului sau al duodenului se va clasifica în funcţie de profunzimea celei mai mari invazii în oricare dintre aceste localizări, inclusiv din stomac.

[c] Tumora care se extinde la nivelul ligamentelor gastrocolic sau gastrohepatic ori la nivelul omentului mare sau mic, fără perforarea peritoneului visceral, va fi clasificată T_3.

N - Ganglioni limfatici regionali

N_X Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluaţi
N_0 Nu există metastaze în ganglionii limfatici regionali
N_1 Metastaze în 1 sau 2 ganglioni limfatici regionali
N_2 Metastaze în 3 până la 6 ganglioni limfatici regionali
N_3 Metastaze în 7 sau în mai mulţi ganglioni limfatici regionali
N_{3a} Metastaze în 7 până la 15 ganglioni limfatici regionali
N_{3b} Metastaze în 16 sau în mai mulţi ganglioni limfatici regionali

M - Metastaze la distanţă

M_0 Nu există metastaze la distanţă
M_1 Prezenţa metastazelor la distanţă

Notă: În metastazele la distanţă sunt incluse însămânţarea peritoneală, citologia peritoneală pozitivă şi tumora omentală ce nu este parte a unei extensii continue.

Clasificarea patologică pTNM

Categoriile pT şi pN corespund categoriilor T şi N. Pentru pM.

pN_0 Examinarea histologică a unei piese de limfadenectomie regională va include în mod obişnuit 16 sau mai mulţi ganglioni limfatici. în cazul în care ganglionii limfatici sunt negativi, dar numărul examinat în mod obişnuit nu este îndeplinit, se va clasifica drept pN_0.

Stadializare clinică

Stadiul I	T1, T2	N0	M0
Stadiul IIA	T1,T2	NI, N2, N3	M0
Stadiul IIB	T3,T_{4a}	N0	M0
Stadiul III	T3, T_{4a}	NI, N2, N3	M0
Stadiul IVA	T_{4b}	Oricare N	M0
Stadiul IVB	Oricare T	Oricare N	Ml

Stadializare patologică*

Stadiul 0	Tis	N0	M0
Stadiul IA	T1	N0	M0
Stadiul IB	T1	NI	M0
	T2	N0	M0
Stadiul IIA	T1	N2	M0
	T2	NI	M0
	T3	N0	M0

Stadiul IIB	TI	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	NI	M0
	T4a	N0	M0
Stadiul IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	NI, N2	M0
	T4b	N0	M0
Stadiul IIIB	T1,T2	N3b	M0
	T3,T4a	N3a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadiul IIIC	T3,T4a	N3b	M0
	T4b	N3a, N3b	M0
Stadiul IV	Oricare T	Oricare N	Ml

Tabloul clinic

Cancerul gastric nu dispune de semne patognomonice, tabloul clinic este manifestat printr-un polimorfism de simptome şi diagnosticul poate fi suspectat ca rezultat a unei anamneze şi inspecţii minuţioase.

La inspecţie tegumentele sunt de o paloare uneori pronunţată cu turgorul scăzut, cu elemente de caşexie. În 5% din cazuri se palpează ggl supraclaviculari pe stânga majoraţi de consistenţă dură deseori imobili (mt Wirchow-Troisier).

În 2/3 din cazuri tumora este decelabilă în epigastru în cancerul piloroantral, important este faptul mobilităţii tumorii (dacă e imobilă de cele mai multe ori este un stadiu depăşit locoregional). Cancerul corpului gastric sau cel al regiunii proximale, de regulă, nu este accesibil palpării cu excepţia, când tumora se extinde distal. În prezenţa metastazelor hepatice, poate fi constatată hepatomegalia cu multiple neoformaţiuni sau noduli solitari de o consistenţă dură, indolori. Poate fi şi splenomegalia, în aşa caz se determină şi ascita.

În tuşeul vaginal se determină mt Cruckenberg, iar în cel rectal – mt Schnitzler-Blummer (pararectale).

Tabloul clinic al CG este foarte variat şi se manifestă conform sediului tumorii, formei de creştere, caracterului evoluţiei şi metastazării. De multe ori în stadiul precoce este aproape asimptomatic, dar printr-o anamneză şi inspecţie minuţioasă apar temeiuri de a suspecta patologia stomacului, ceea ce se confirmă prin investigaţii suplimentare şi intenţionate.

Școala japoneză atenționează că persoanele cu vârsta de peste 50 de ani doar dacă

prezintă o singură acuză în aspectul tractului gastrointestinal, în primul rând trebuie de efectuat investigațiile pentru confirmarea sau infirmarea cancerului gastric.

În stadiile avansate apar simptome caracteristice patologiei gastrice şi tabloul clinic este în conformitate cu sediul şi forma de creştere a tumorii.

La bolnavii cu cancer antral (cea mai frecventă localizare) apar simptome caracteristice pentru stenoza pilorică şi se caracterizează prin plenitudine şi senzaţie de jenă epigastrică postprandială. Mai târziu apare regurgitaţia, deseori cu miros ihoros, greţuri, vome. Ca rezultat al stazei alimentare în stomac apare şi progresează anorexia.

Uneori în forma infiltrativă de creştere a cancerului piloric, pentru început poate să se înregistreze chiar o sporire a poftei de mâncare până la bulimie. Acest fenomen se explică prin faptul că tumoarea, infiltrând toate straturile sectorului antral, provoacă rigiditatea pilorului, care rămâne deschis în permanenţă cu evacuarea rapidă a bolului alimentar din stomac în duoden, dictând ingerarea unei noi porţii alimentare.

Cu extinderea tumorii, creşterea ei în dimensiuni semnele stenozei pilorice progresează şi pasajul din stomac devine imposibil. Vomele cu conţinut alimentar devin constante, cu miros putrid, insuportabil, ceea ce dehidratează şi extenuează bolnavul. Stomacul se dilată, creşte în volum, ceea ce se observă la inspecţie şi palpare (semnul clapotajului).

Formele exofite ale cancerului antral descompunându-se, provoacă hemoragii, ce se manifestă prin vome hemoragice şi melenă, însoţite de anemie secundară.

CG proximal, îndeosebi cardia şi subcardia, o perioadă îndelungată evoluează asimptomatic sau cu un mic disconfort gastric. Ulterior, odată cu evoluţia tumorii, apare disfagia. Pentru început ea poartă un caracter funcţional, destul de repede devenind organică. Disfagia funcţională este un semn mai precoce al bolii şi apare în urma spasmului esofagian sau a cardiei, atunci când tumora încă nu este cauza barierei mecanice, iar bolnavul are senzaţie de acces, provocat de pasajul alimentar şi necesită primirea concomitentă a lichidului. Un astfel de spasm poate să se repete după câteva zile sau săptămâni. Cu timpul tumoarea creşte, implicând partea abdominală a esofagului sau cardia şi disfagia îşi schimbă caracterul, trecând din funcţională în organică, iar bolnavul prezintă acuze referitoare la pasajul alimentar de fiecare dată, chiar şi la primirea alimentelor lichide. în cazul dat apar dureri în epigastru de tipul anginei pectorale, regurgitaţii ihoroase. Bolnavul pierde în greutate chiar dacă pofta de mâncare este păstrată; concomitent cu disfagia pacienţii manifestă şi o hipersalivaţie.

În *cancerul fundului stomacului* maladia se manifestă prin dureri în regiunea cordului, fiind foarte asemănătoare cu durerile ischemice. Dacă lipsesc datele obiective, ECG nu indică patologie şi se exclude boala ischemică a cordului, sunt indicate investigaţiile radiologică şi endoscopică.

Cancerul corpului gastric, îndeosebi a pereţilor anterior şi posterior şi a curburii mari nu se manifestă timp îndelungat. Primele semne se încadrează în sindromul «micilor simptome» cu apariţia anemiei şi durerilor în epigastru, care apar numai după alimentare, iar după eliberarea stomacului dispar sau dimpotrivă, bolnavii simt dureri pe stomacul «gol» pe nemâncate care dispar postprandial.

Durerile permanente şi persistente cu iradiere în spate, ce nu diminuează sau nu dispar prin terapie medicamentoasă, demonstrează implicarea pancreasului sau a plexului solar.

Dacă pereţii stomacului sunt implicaţi circular, stomacu este stenozat în formă de ceasornic cu nisip (clepsidra). Deoarece cancerul corpului gastric este depistat tardiv, primele semne se pot manifesta prin hemoragie, mai ales în formele exofitice de creştere.

Complicaţiile CG sunt: hemoragiile, stenoza pilorică şi esofago-cardială, perforaţia tumorii în cavitatea abdominală cu evoluţia peritonitei sau cu formarea fistulelor gastro-colice, clinic manifestându-se prin vome fetide, extinderea tumorii cu implicarea structurilor şi organelor adiacente (ficat, pancreas, mezou, peritoneul parietal etc.).

Prezenţa complicaţiilor CG nu întotdeauna demonstreaza, că procesul malign este depăşit din punct de vedere al stadiului.

Metodele paraclinice

Hemograma denotă o anemie, uneori foarte pronunţată cu leucopenie, accelerarea VSH. Analizele biochimice determină dereglări ale tuturor tipurilor de metabolism, îndeosebi, hipovolemie, dereglarea echilibrului hidrosalin, hipodisproteinemie.

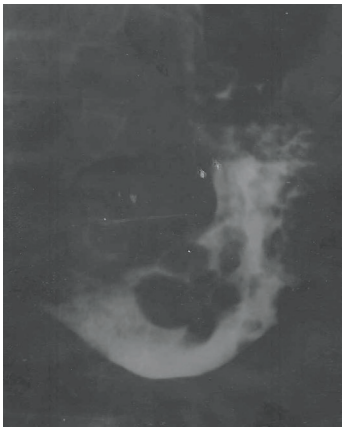
Determinarea ACE (Antigenului carcinoembrionar) – N-5-10ng/ml, are o importanţă relativă şi este recomandată în supravegherea bolnavilor trataţi radical.

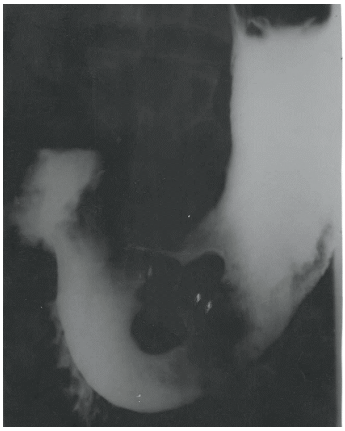
Metodele instrumentale de diagnostic

Metodele radioimagistice încep investigaţiile cu radioscopia-grafia cu contrast (sulfat de bariu sau contrast cu iod cardiotrastetc.).

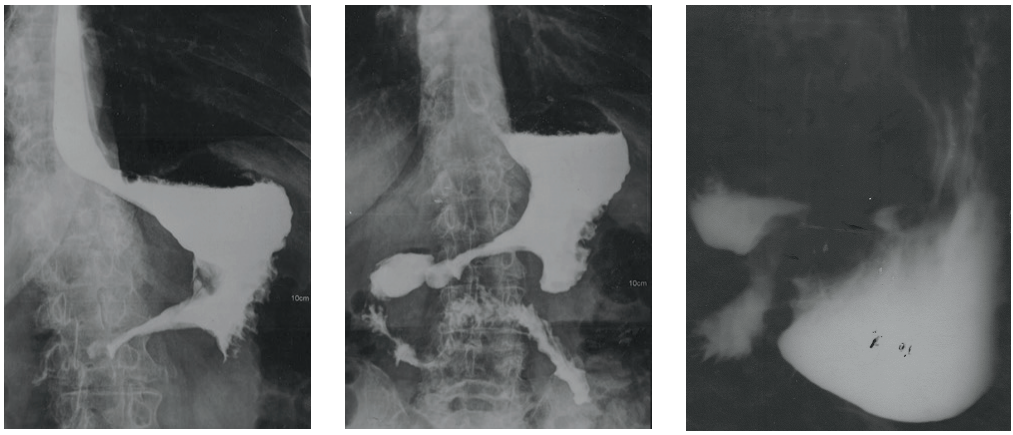
Radiosemiotica este în conformitate cu formele de creştere a tumorii. În cancerul exofit se determină lacuna, defect de umplere, în forma infiltrativ-difuză se constată diferite grade de pilorostenoză sau stenoză în regiunea cardioesofagiană, dacă tumora e situată pe peretele anterior sau posterior se înregistrează o rigiditate segmentară (în radioscopie): cancerul infiltrativ-ulceros – se manifestă prin „depou" de bariu – nişa.

Semnul radiologic lacuna sau defect de umplere





Forma infiltrativ-difuză



Forma infiltrativ-ulceroasă

Odată cu construirea fibrogastroscopului (Hirschovitz, 1958) s-a deschis o perspectivă mare în diagnosticarea cancerului gastric, iar gastrobiopsia ţintită permite verificarea caracterului histologic al tumorii, depistarea malignizării polipilor şi studierea caracterului mucoasei ce înconjoară tumora. Aplicarea gastroscopiei cu prelevarea bioptatului şi materialului pentru examenul histocitologic permite diagnosticarea CG în 90-98%, chiar şi în cazurile precoce (cancer «in situ», cancerul superficial cu implicarea mucoasei şi submucoasei). Urmează de menţionat că datele negative ale biopsiei nu întotdeauna vorbesc despre lipsa cancerului gastric, deoarece biopsia putea fi prelevată din sectoarele tumorii în distrucţie, dar nu la graniţele tumorii cu ţesuturile neschimbate macroscopic, de asemenea şi în cazurile formelor de creştere infiltrativă cu extinderea submucoasă a cancerului. În formele exofite şi infiltrativ ulceroase de cancer diagnosticul endoscopic nu prezintă dificultăţi şi caracterizează forma de creştere, sediul tumorii, dimensiunile ei şi starea mucoasei din jurul tumorii. în timpul gastroscopiei pentru un examen histologic trebuie de prelevat câte 5-6 tranşe din diferite locuri ale mucoasei suspecte, inclusiv din sectoarele nealterate. (*Vezi* diapozitivele din compartimentul Formele de creştere a tumorii)

Şcoala endoscopică japoneză clasifică cancerul gastric superficial (precoce) în următoarele tipuri:

Tipul I	Forma protruzivă (proieminentă)
Tipul II	Forma superficială
Tipul IIa	supradenivelată
Tipul IIb	plată
Tipul IIc	subdenivelată, deprimată
Tipul III	Forma excavată

Vezi diapozitivele respective

Fibroesofago-gastro-duodenoscopia dispune de avantajul că poate fi vizualizată tumora şi poate fi efectuată biopsia cu examen histologic.

În formele infiltrativ-difuze avantajul e de partea radioscopiei-grafiei. În aspectul stadializării procesului tumoral sunt indicate USG, TC (tomodensitometria) şi laparoscopia cu biopsia tumorii.

În cele din urmă, în cazul, când diagnosticul rămâne incert este recomandată laparotomia de diagnostic.

Pentru stadializarea CG şi depistarea metastazelor sunt aplicate metode suplimentare: a) ultrasonografia (USG sau echografia) în special a ficatului, care sporeşte depistarea metastazelor hepatice; b) scintigrafia ficatului şi pancreasului, de asemenea pentru depistarea metastazelor în organele respective; aceste două metode au un dezavantaj - nu se depistează metastaze mai mici de 1,5-2 cm; c) angiografia selectivă (celiacografia) de asemenea depistează metastaze hepatice şi pancreatice; d) laparoscopia este una dintre metodele de bază în depistarea metastazelor hepatice, a peritoneului parietal şi a ascitei, avantajul ei constând în vizualizarea foarte bună a metastazelor şi prelevarea bioptatului pentru examenul histologic sau a ascitei pentru examenul citologic; e) tomografia computerizată (TC) a ficatului şi pancreasului.

Dintre markerii biologici căutaţi cu interes şi speranţa unor posibile screening-uri, ACE (antigenul carcinoembrionar plasmatic) apare doar la 40-60% din cazuri şi mai ales în formele avansate. în ultimul timp se utilizează dozarea lui în sucul gastric, acesta fiind un test promiţător, deoarece precoce devine pozitiv şi pare să aibă o sensibilitate de 80-90%.

Acest marker este preţios în monitorizarea bolnavilor trataţi radical.

Diagnosticul diferenţial

Diagnosticul diferenţial trebuie efectuat în primul rând cu maladiile precanceroase: gastrita cronică, polipii şi polipoza, boala ulceroasă a stomacului, anemia pernicioasă, boala Menetrie şi boala stomacului rezecat pe motive de ulcer (duodenal sau gastric).

De asemenea este necesar de a diferenţia cu TBC, sifilisul şi tumorile benigne: leiomiomul, lipomul, angiomul etc. Un loc aparte îl ocupă sarcoamele şi alte tumori mezenchimatoase.

Anamneză, datele radiologice ale plămânilor, analiza sputei, probele tuberculine pozitive, gastroscopia cu examenul histologic şi citologic permit confirmarea sau infirmarea tuberculozei.

Sifilisul se întâlneşte într-o vârstă mai tânără, dereglările gastrice se manifestă lent şi sunt mai puţin pronunţate, fiind însoţite întotdeauna de aclorhidrie şi nu corespund datelor radiologice (patologii vaste cu starea destul de satisfăcătoare a bolnavului). Probele serologice pozitive confirmă diagnosticul.

Leiomiomul şi miomul evoluează în grosimea muşchiului gastric fără lezarea mucoasei şi, în aşa fel, duc la îngroşarea peretelui, ceea ce impune diagnosticul

diferenţial cu tumora difuză endofită în creştere în faza iniţială; în cazul dat avantajul de diagnostic îi revine metodei radiologice, în special tomoparietografiei.

Cardiospasmul (acalazia) este foarte dificil de diferenţiat cu cancerul cardiei. Cardiospasmul se întâlneşte mai frecvent la femeile tinere şi de vârstă medie, psihoemoţional labile. Caşexia apare foarte târziu, disfagia şi hipersalivaţia în cardiospasm au un caracter funcţional pe parcursul a zeci de ani; radiologie dilatarea suprastenotică a esofagului este în formă de pâlnie (semnul Tremadaux) şi este mai pronunţată în cardiospasm. Datorită procesului foarte îndelungat, mucoasa şi peristaltismul esofagului sunt păstrate şi se depistează elemente de esofagită cronică.

Boala Menetrie clinic este foarte greu de diferenţiat de CG, de asemenea lipseşte acidul clohidric, uneori citologic se determină atipia elementelor celulare. Cea mai importantă metodă este gastroscopia, care depistează edemul şi hiperemia mucoasei, ce se deplasează în cavitatea stomacului pe toată suprafaţa sa sau în anumite sectoare ale corpului gastric sau antrului. Uneori pliurile sunt acoperite de pseudopolipi şi mucoasa nu este netedă, amintind un pavaj. Radiologie local sau difuz se evidenţiază o îngroşare a pliurilor, rigiditate rezistentă la palpaţii. Deformarea neuniformă, întortocheată a pliurilor indică un relief malign. Este necesară tomoparietografia şi uneori contrastarea triplă, deoarece în aşa caz se observă relieful mucoasei, grosimea şi contururile stomacului; biopsiei îi revine rolul primordial în diagnostic. *Vezi* diapozitivele mai sus.

Sarcomul, limfosarcomul, Tumora GIST şi altele se depistează cu dificultate atât radiologie cât şi gastroscopic. Rolul principal în diagnostic îi revine laparoscopiei şi îndeosebi laparotomiei. în formele endogastrice şi mixte aceste tumori se pot depista prin gastroscopie cu biopsie. De multe ori diagnosticul este confirmat numai intraoperator cu examen histologic extemporaneu.

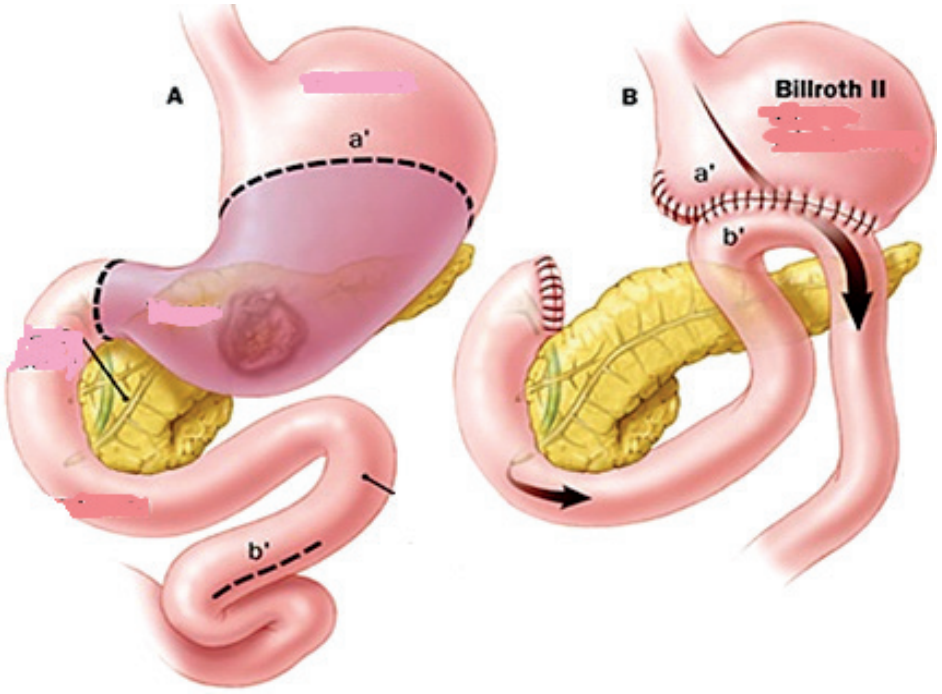
Metodele de tratament

1. Chirurgicală:
   a) radicală
   b) paliativă
2. Combinată:
   a) chirurgicală+chimioterapică
   b) chirurgicală+radioterapic
3. Complexă: chirurgical+chimioterapic+radioterapic.

Pronosticul – supravieţuirea la 5 ani după tratamentul radical nu depăşeşte 25-35%, iar în stadiile precoce $T_{1-2}N_0M_0$ grad înalt şi moderat de diferenţiere supravieţuirea constituie – 70-90%.

Operaţii radicale principalele pe motive de CG sunt efectuate în dependenţă de forma de creştere şi sediul tumorii. Conform volumului şi caracterului intervenţiile chirurgicale se divizează în trei tipuri principale.

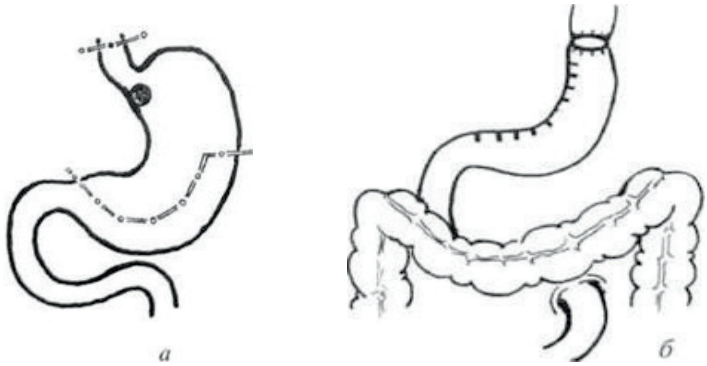
Gastrectomia sau rezecţia radicală distală (rezecţia subtotală distală). Nivelul rezecţiei pe curbura mică este cu 2 cm mai jos de cardie şi pe curbura mare - la nivelul polului inferior al splinei. Se îndepărtează 4/5 din stomac, concomitent cu epiploonul mare prin decolarea coloepiploică, ligamentul gastrocolic, epiploonul mic până la originea arterei coronare gastrice în monobloc cu ggl supra- şi retropilorici ai arterei gastroepiploice drepte şi a celor suprapancreatici. Continuitatea digestivă se restabileşte prin anastomoză gastro-jejunal (CJA) tip Bilroth II (pe ansă jejunală scurtă, sau Roux, sau Balfour în omega anastomoză).



Gastrectomia, rezecţia subtotală proximală. Teoretic ar trebui să se înlăture 4/5 din stomac (80%), însă în practică din motive tehnice se îndepărtează doar 50%, maximum 60%. Concomitent cu polul gastric proximal se îndepărtează o mare parte din epiploonul mare, ligamentul gastrocolic, ligamentul gastrosplenic şi epiploonul mic până la originea arterei coronare gastrice. Pasajul digestiv se restabileşte prin anastomoza gastro-esofagiană.

În caz de cancer al cardiei este obligatorie ablaţia esofagului abdominal şi se efectuează esofagogastrectomia proximală subtotală. In acest caz trebuie de recurs la toracotomie. Vezi diapozitiv.

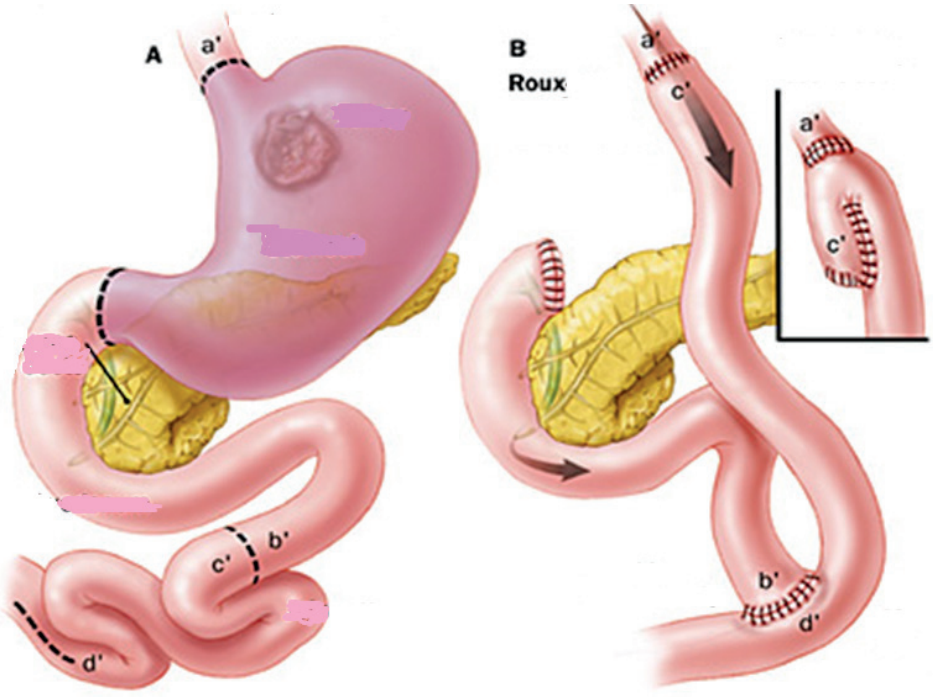
Gastrectomia totală. Piesa de exereză cuprinde cardia şi pilonii, toate formaţiunile care conţin teritoriul limfatic aferent. Conform părerii autorilor japonezi trebuie de îndepărtat toate cele 16 grupuri ganglionare limfatice, ceea ce practic este imposibil, deoarece ggl intrahepatici, paraaortali şi mediastinali sunt inaccesibili pentru exereză.



Această operaţie este indicată în cancerul corpului gastric, în cancerul piloroantral şi proximal, în formele infiltrative de creştere, de asemenea şi în polipoza difuză cu malignizări multiple.

Restabilirea tranzitului digestiv se poate realiza prin anastomoză esofago-jejunală termino-terminală sau termino- laterală, sau anastomoză esofago-duodenală (tip Nakayama).

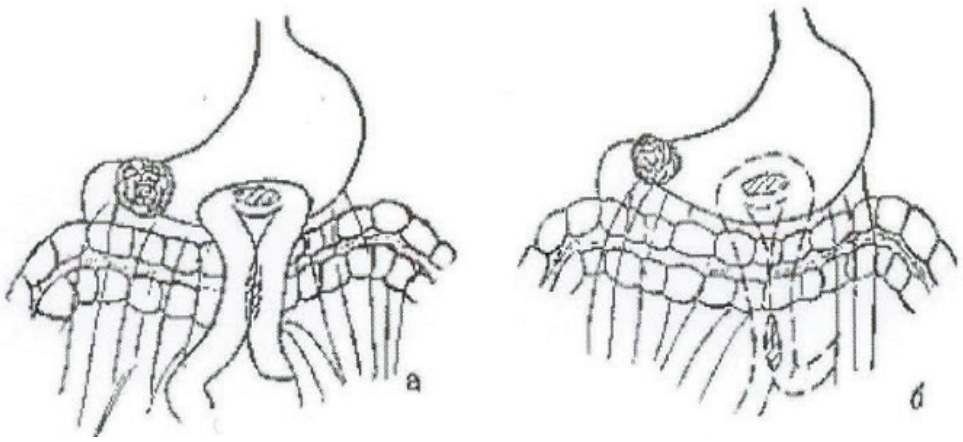
Vezi dispozitiv.



Operaţiile radicale complexe. Aceste operaţii au ca obiectiv de rând cu îndepărtarea stomacului purtător de tumoare sau a celei mai mari părţi din el, şi exereză lărgită în zonele anatomice limitrofe, impusă de extinderea tumorii prin contiguitate (rezecţia

parţială a ficatului, pancreasului, donului, diafragmului şi splinei), de invadarea teritorială limfatică sau de extinderea vasculară.

Operaţii paliative. Gama operaţiilor paliative este mai largă şi include: rezecţiile paliative, «by-pass»-ul tumorii prin diferite anastomoze colaterale, gastro- sau jejunostomii sau intubarea cu folosirea diferitor proteze. Mai există şi astăzi o operaţie paliativă «nedorită» de bolnavi - gastrostomia în cazul disfagiei totale, când «by-pass»-ul este imposibil de aplicat din motive tehnice. Drept indicaţii pentru operaţiile paliative pot servi stenozele pilorice şi cardiale decompensate cu disfagii complete, hemoragiile gastrice necontrolabile fie cu alură acută, fie mai frecvent cronice şi persistente, ducând la o anemie severă şi necorectată.



Operaţiile exploratorii sunt efectuate cu scop de diagnostic în tumorile oculte, atunci când metodele de diagnostic au fost neconcludente, iar volumul şi caracterul operaţiei se decide intraoperator. Aceste operaţii se mai pot utiliza în scopul stadializării în formele depăşite (Mt ggl la distanţă sau în Mt hematice).

Terapia adjuvantă. în tratamentul CG radioterapia clasică nu s-a impus, iar studiile referitoare la iradierea externă aproape că au dispărut din literatura actuală. O metodă care poate să aducă beneficii ca adjuvant al chirurgiei este iradierea intraoperatorie cu o doză unică şi importantă. Această metodă a fost iniţiată de Kimura, Matuda şi Abl (1964), fiind ultima posibilitate terapeutică în stadiile avansate. Ca sursă de radiere s-a folosit Co^{60}. Actualmente se foloseşte o doză masivă într-o singură şedinţă pentru iradierea tumorii primare, a ggl metastatici şi a ggl reziduali după rezecţie. Doza aplicată pentru tumora primară este de 40 Gy, pentru ggl metastazaţi - 30-50 Gy şi pentru cancerul rezidual după rezecţii - 28-30 Gy.

O altă metodă care prezintă interes este chimioterapia. Monoterapia se aplică cu 5-fiuoruracilul de 5% câte 10, 15, 20 ml intravenos peste o zi, sumar 4-5 grame.

Polichimioterapia FAP (5-fiuoruracil, adriamicina, cisplatina) în deosebi în cancerul slab diferențiat și nediferențiat.

Imunoterapia cu BCG, levamizol se prescrie câte 150 mg 3 zile preoperator şi de asemenea 3 zile postoperator.

Pregătirea bolnavilor către operaţie, tratamentul postoperator, complicaţiile postoperatorii şi tratamentul lor, pronosticul

Este constatat faptul că funcţional stomacul este legat cu multe organe: participă la reglarea metabolismului hidrolitic, glucidic şi proteic. Se cunoaşte că pilorul apără sângele şi ţesuturile de «inundaţia» apei (Soloviev, 1969). După rezecţie organismul este lipsit de posibilitatea de a regla pătrunderea apei în ţesuturi, în urma căreia apare hidremia. În insuficienţa renală şi acidoză în sucul gastric creşte cantitatea ionilor de K şi Ca şi brusc se înrăutăţeşte funcţia motor- evacuatorie.

Dereglarea eliminării de către stomac a proteinelor şi electroliţilor influenţează asupra funcţiei hepatice, care joacă rolul principal în metabolismul albuminelor şi hidrocarburilor. Din aceste considerente la internarea bolnavului i se perfuzează 500-1000 ml de NaCl, 500 ml de glucoză 5% zilnic sau peste o zi. În anemie se efectuează transfuzii de sânge câte 250 ml, soluţii de 10% $CaCl_2$. Dacă este necesar se administrează cardiace, proteine, plasmă etc.

Bolnavilor cu bronşită cronică le sunt indicate ventuze, inhalaţii, gimnastică de respiraţie. În cazul constipaţiilor şi a altor dereglări evacuatorii se administrează sulfura de magneziu 33% o lingură de 3-5 ori pe zi, iar seara - clisme de curăţire. În cazul stenozei pilorice se efectuează spălături de stomac seara peste 3-4 ore după cină.

Dieta constă din supe de legume, carne tocată, brânză, unt, ouă şi alte produse uşor digerabile. În ajunul operaţiei seara şi dimineaţa, chiar şi în ziua operaţiei se efectuează clisme de curăţire, ultima nu mai târziu de 2-3 ore până la operaţie.

În perioada postoperatorie este necesară asigurarea analgeziei depline cu scopul de a preveni şocul algic şi nutriţie parenterală în raportul 2200-2400 kalorii în 24 ore, ceea ce dictează perfuzii de soluţii concentrate de glucoză cu vitamine, aminoacizi (10% aminon, alvezină, moriamin etc.), emulsii lipide (20% intralipid, lipofundină etc.).

Complicaţiile postoperatorii principale sunt dehiscenţa anastomozei sau a bontului duodenal cu racordarea infecţiei şi peritonitei sau empiemul pleurei. Se înregistrează şi alte complicaţii grave cum ar fi hemoragiile din anastomoză (intragastrice) sau din vasele exogastrice şi ale plăgii pe motive de hemostază imperfectă, tromboza vaselor mezenterice, tromboembolia arterei pulmonare, pancreatita postoperatorie.

Mai puţin periculoase sunt următoarele complicaţii: anastomozita, reflux-esofagita, sindromul ansei aferente, sindromul postprandial precoce sau dumping-sindrom. Apariţia acestui sindrom poate avea câteva explicaţii: a) mecanică, în rezultatul prăbuşirii maselor alimentare din stomac în intestin în anastomoza largă mai mare de 4 cm, ceea ce cauzează supra încărcarea anselor intestinului subţire; b) umorală (chimică), la bază stă insuficienţa enzimatică de descompunere a glucozei şi dereglarea resorbţiei, ce duce la repulsie alimentară; c) electrolitică, hipocaliemia

reflexivă cu o distonie vegetativă în legătură cu labilitatea individumului. Deosebim 3 grade de dumping-sindrom. În gradul I şi II se efectuează un tratament terapeutic, iar în gradul III, uneori şi în II - chirurgical. În tratamentul chirurgical tipurile de operaţii sunt recomandate în dependenţă de tipul anastomozei, în gastro-jejunoanastomoză se recomandă reconstrucţia operaţiei din Billroth II în Billroth I, operaţiile cu interpoziţie, transpoziţie intestinală iso- sau anisoperistaltică (tip Henley-Soupault-Bucaille Zaharov).

Se mai pot întâlni sindromul postprandial tardiv, tulburări de nutriţie, sindromul pluricarenţial, anemia postoperatorie etc.

Pronosticul CG rămâne rezervat cu toate progresele tehnice realizate în ultimii 20 de ani. Situaţia se explică prin procentul încă redus al depistărilor şi tratamentului în stadiile precoce. Aproximativ 1/3 din operaţii sunt exploratorii, iar o bună parte sunt intervenţii cu caracter paliativ. Operabilitatea radicală cu efectuarea rezecţiei este posibilă în 40-66%. În cazul cancerului proximal situaţia este şi mai nesatisfacătoare, cu o rezecabilitate între 35 şi 65%.

Mortalitatea postoperatorie: marchează o tendinţă importantă de reducere sub 10% pentru operaţiile radicale subtotale şi în jur de 10-15% pentru cele totale.

Ameliorarea rezultatelor tardive în CG poate fi efectuată odată cu depistarea lui în stadiile precoce, ceea ce au şi demonstrat-o chirurgii japonezi, depistând cancerul superficial cu o rată de 2-3 ori mai înaltă decât în Europa şi SUA.

În concluzie se poate spune, că rezultatele la distanţă în tratamentul cancerului gastric sunt în deplină conformitate cu stadiul procesului tumoral (supravieţuirea la 5 ani este mult mai înaltă în cazul lipsei Mt ganglionare), cu forma histologică (cancerul mai puţin diferenţiat şi îndeosebi cel nediferenţiat are o rată de supravieţuire mult mai mică decât cel diferenţiat), cu forma de creştere a tumorii (formele exofite au o supravieţuire mult mai înaltă decât cele infiltrative).

Pronosticul: conform datelor autorilor japonezi care prezintă numeroase statistici referitoare la cancerul precoce, supravieţuirea la 5 ani este de 80-90%; odată cu aceasta procentul supravieţuirii este mult mai mic după operaţiile radicale inclusiv $T_{3-4}N_{0-2}M_0$, ceea ce atrage atenţia clinicienilor pentru a depune tot efortul de a depista CG în stadiile preclinice şi precoce, aceasta fiind posibil la ora actuală datorită investigaţiilor specializate şi minuţioase atât radiologice cât și endoscopice.

Profilaxia CG:

1. Primară cu excluderea factorilor cu un regim alimentar dirijat;

2. Secundară – tratamentul patologiilor precanceroase (polipectomie, rezecţiile gastrice în ulcerul gastric, etc.).

Bibliografia

1. Ion Chiricuță. Cancerul gastric. 1986, monografie, 944 pag.
2. Давыдов М.И., Тер-Ованесов, Современная стратегия хирургического лечения рака желудка. Современная онкология 2000, Т. 2, №1, стр. 4-12.
3. Чисов В.И., С.Л. Дарьяловой М.: Медицина, 2001, мон. 554 стр.
4. Щепотинин И.В., Эванес С. Рак желудка: практические руководство по профилактике и лечению. Книга – плюс, 2000, 227 стр.
5. E. C. Smyth, Gastric cancer. ESMO clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals ongology 27 (supliment 5) v. 38-49, 2016.
6. Sri G. Thrumuthy. Diagnosticul și managementul cancerului gastric BMI 2013; 347; 1636, 7.10. 1136-37.
7. K. M. Fock. Review, article: the epidemiology and preventiv of gastric cancer. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2014; 40; 250-260.
8. M. Grigorescu, O. Pascu. Tratat de gastroenterologie clinică. Vol. 1, Cancerul gastric, pp. 362-382.
9. Daniela-Ligia Moșneaga. Cancerul gastric – abordare diagnostică și terapeutică în echipă. Rolul medicului de familie. Gastroenterologie supliment, 2017.

5.2. CANCERUL HEPATIC PRIMAR

Ghidirim Nicolae, Șchiopu Victor, Corobcean Nadejda, Antoci Lilian

Scurt istoric. C. A. Rokitansky (1849) a fost probabil primul autor care definește carcinomul hepatic primar ca entitate nozologică aparte. Până atunci erau acceptate ambele forme de cancer hepatic, atât primar cât și secundar, diferențierea se făcea în baza paternului histologic tumoral. În 1859 T. Billroth, raportează identificarea a unor metastaze de cilindrom malign în ficat, iar în 1876 A. Kelsch și B.L. Kliener prezintă primul caz de cancer primar hepatic. La scurt timp, în 1881, C. Sabourin a înregistrat progrese semnificative prin diferențierea carcinoamelor hepatocelulare de cele colangiocelulare. El a raportat despre încă patru pacienți cu carcinom hepatic primar, astfel, a apărut termenul de „hepatom". În 1883 J.A. P. Price a descris dezvoltarea carcinomului din ciroză, care a condus la introducerea termenului de „*ciroză hepatica carcinomatoasă*". În 1888 V.C.Hanot și colab. a încercat să clasifice tumorile hepatice în baza unor criterii atât macroscopice cât și microscopice. Actualmente, 85% din cazurile de carcinom hepatic se dezvoltă pe fundal de ciroză. H. Eggel, în 1901, a confirmat legătura patogenetică între ciroză și carcinomul hepatic. Anul 1911 este anul când pentru prima dată s-a efectuat lobectomie dreaptă pentru carcinom hepatic. Această intervenție a fost efectuată de către W. Wendel. În 1932 s-a demonstrat efectul carcinogenic al unor substanțe chimice. T. Yoshida a obținut dezvoltarea carcinomului hepatic la animale utilizând o-amidoazotoluol-ul, el fiind primul care a demosntrat chimiotoxicitatea ca factor de risc în geneza carcinomului hepatic. În 1950, G.M. Findlay, a emis ipoteza asocierii hepatitelor virale cornice cu dezvoltarea cancerului hepatic primar. Această ipoteză a fost emisă în baza observațiilor epidemiologice efectuate de către acesta asupra soldaților dislocați în regiunile sub-Sahariene. Aceleași ipoteze au fost emise și de către M. Payet și colab. în 1956. Aceste ipoteze s-au adeverit odată cu descoperirea virusului hepatic B (J.B. Smith și colab., 1965; S. Sherlock și colab., 1970) [22-24].

Anatomia și fiziologia ficatului. Este constituit din 2 lobi, fiecare lob dispune de 4 segmente – în total 8 segmente. Segmentele sunt compuse din lobuli ≈1,5 mm. În ficatul uman sunt peste 500000 (mii) de lobuli. Țesutul conjunctiv formează stroma organului. În ea (stromă) se află vasele sangvine și ducturile biliare, structural și funcțional sunt legați cu lobulii. La om țesutul conjunctiv interlobular este dezvoltat slab și din această cauză lobulii sunt prost delimitați între ei. Dezvoltarea excesivă a țesutului conjunctiv ar provoca apariția cirozei.

Ficatul, este cel mai voluminos organ parenchimatos, ce îndeplinește o gamă largă de funcții importante în cadrul economiei generale a organismului. Este considerat o glandă anexă a tubului digestiv datorită provenienței sale din epiteliul ansei duodenale a intestinului primar și datorită faptului că secretul extern produs de acesta, participă în procesul de digestie. Este un organ glandular, asimetric, amplasat în *etajul supramezocolic*, se mulează în concavitatea diafragmei până la al 5-lea spațiu intercostal, ceea ce constituie limita superioară a *lojei hepatice*. Inferior, loja hepatică este delimitată de colonul și mezocolonul transvers, iar planul orizontal corespunzător

acestei limite trece prin vertebra Th12. Anterior, lateral și posterior, loja hepatica, este delimitată de pereții abdomenului, iar medial comunică larg cu loja gastrică, proiectându-se până la 5-6 cm la stânga liniei mediane. Astfel, ficatul, prin dispoziția sa, corespunde hipocondrului drept, epigastrului și parțial hipocondrului stâng.

Amplasamentul ficatului sus-menționat este asigurat de către:

1. *presa abdominală*
2. *aparatul ligamentar și suportul elastic* conferit de celelalte viscere abdominale din vecinătate. Vena cavă inferioară aderă la parenchimul hepatic, iar venele hepatice care se varsă în ea formează un pedicul de suspensie, ancorând ficatul la acest nivel.

Aparatul ligamentar (vezi **Fig. 1**) al ficatului este constituit din:

1. ligamentul falciform,
2. ligamentul rotund,
3. ligamentul coronar,
4. ligamentele triunghiulare,
5. omentul mic.

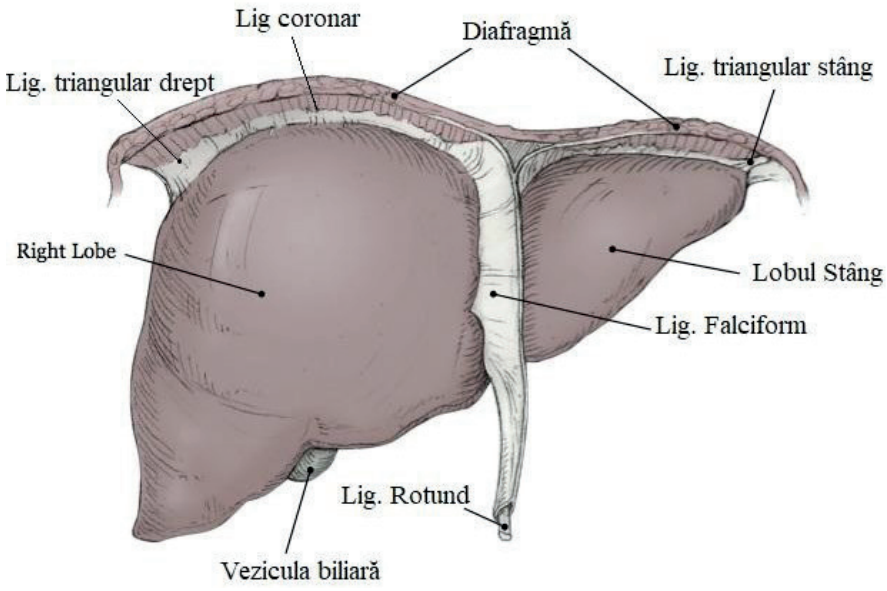


Fig.1. *Ligamentele ficatului*

Cu toate acestea, ficatului i se atribuie un act de mobilitate, evidențiat în actul de respirație, acesta coborând în inspir și urcând în expir.

Masa ficatului este de aproximativ 1,4 - 1,5 kg (la cadavru), iar la omul viu poate ajunge cu aprox. 900 g mai greu, în dependență de cantitatea sângelui pe care

îl conține. Volumul organului oscilează în funcție de vârstă, sex, cantitatea de sânge conținut, perioadele de digestie și diferite stări patologice. La fel ca și celelalte caractere morfologice, intensitatea culorii, roșie- brună, variază în raport cu cantitatea de sânge conținut. Ficatul are consistență mai mare comparativ cu celelalte organe glandulare, este friabil și puțin elastic, iar plasticitatea mărită îi permite să amprenteze pe fețele sale organele din proximitate.

Forma ficatului este neregulată, similară unui ovoid cu axa mare orientată transversal și extremitatea mai voluminoasă către partea dreaptă. Prezintă doua fețe, *diafragmatică* și *viscerală*, care anterior formează *marginea inferioară* - ascuțită, iar în posterior *marginea posterioară* care se prezintă rotunjită.

Fața viscerală este orientată infero-posterior și trece spre posterior în porțiunea posterioară a feței diafragmatice. Pe fața viscerală se disting 3 șanțuri dispuse în forma literei „H".

Șanțul sagital stâng - delimitează lobul anatomic drept de cel stâng. Împărțit fiind în două segmente, anterior și posterior, conține două cordoane fibroase rezultate din obliterarea a doua vene fetale. Segmentul anterior conține *ligamentul rotund al ficatului*, denumită *fisura ligamentului rotund*, iar cel posterior conține *ligamentul venos al lui Arantius- fisura ligamentului venos*.

Șanțul sagital drept - alcătuit din *fosa veziculei biliare*, anterior și șanțul venei cave în posterior. Aceste două porțiuni sunt separate de *procesul caudat* constituit dintr-o punte de parenchim hepatic.

Șanțul transversal - asociat cu *hilul ficatului* prin care trec elementele pediculului hepatic. Pedicului hepatic este alcătuit din: posterior este plasată *vena portă*, anterior și la stânga de aceasta se situează *artera hepatică*, iar pe un plan mai anterior și la dreapta este *ductul hepatic*. De asemenea, pe lângă acestea, în componența hilului hepatic mai intră *vase limfatice* și *formațiuni nervoase*. Buzele șanțului transversal conferă inserția celor doua foițe ale omentului mic.

Șanțurile dispuse sub forma literei „H" împart fața viscerală în două zone marginale, dreaptă și stângă, separate de o zonă mijlocie.

Zona marginală dreaptă corespunde lobului drept, conține:

- *impresiunea colică,* anterior,
- *impresiunea renală,* amplasată posterior de cea colică, este determinată de raportul ficatului cu 1/3 superioară a rinichiului drept,
- *impresiunea duodenală,* este amplasată nemijlocit la dreapta de fosa veziculei biliare,
- *impresiunea suprarenală*, se identifică mai mult pe porțiunea posterioară a feței diafragmatice și este lipsită de înveliș peritoneal.

Zona marginală stângă, corespunde lobului stâng anatomic. Pe aceasta se identifică următoarele impresiuni:

- *impresiunea gastrică*, ocupă aproximativ întreaga zonă,
- la dreapta de impresiunea gastrică, în vecinatatea extremității stângi a șanțului
- transversal și anterior de inserția omentului mic, se află *tuberozitatea omentala a ficatului*.
- *impresiunea esofagiană,* se află la stânga de fisura ligamentului venos.

Zona mijlocie este divizată de hilul hepatic în doi lobi, unul anterior, *lobul pătrat* și unul posterior, *lobul caudat*.

- *lobul pătrat,* este ușor convex și este situat anterior de omentul mic.
- *lobul caudat*, cunoscut și sub denumirea de lobul Spiegel, are o direcție aproape verticală, iar cea mai mare parte a sa corespunde porțiunii posterioare a fetei diafragmatice. Lobul caudat formează *plafonul vestibulului bursei omentale* și vine în raport posterior cu piciorușul drept al diafragmului, la dreapta cu vena cava inferioară, la stânga cu esofagul, iar în jos relaționează cu plexul celiac, marginea superioară a pancreasului și curbura mică a stomacului. În partea posterioară a hilului, lobul caudat se prelungește prin *procesul papilar*, ce alcătuiește buza posterioara a hilului, și *procesul caudat*, ce formează peretele superior al foramenului Winslow.

Vascularizația și inervația ficatului. Ficatul, datorită funcțiilor pe care le îndeplinește, prezintă 2 tipuri de circulație: *circulație nutritivă*, care asigură aportul de sânge hrănitor, bogat în oxigen asigurată de către *artera hepatică* și *circulație functională*, prin care sângele încărcat cu substanțe nutritive absorbite la nivelul organelor digestive abdominale, este adus prin *vena porta*. De la ficat, în cazul ambelor tipuri de circulație, sângele se revarsă prin intermediul *venelor hepatice,* în *vena cavă inferioară*. Sistemul vascular al ficatului este compus din *pedicului aferent* al circulației de aport, constituit din artera hepatică și vena portă, la care se adaugă ductul hepatic, vasele limfatice și nervi în completarea pediculului hepatic și un *pedicul eferent* reprezentat de circulația de întoarcere, format din venele hepatice.

Artera hepatică (AH), în proporție de 50% asigură oxigenarea ficatului. Cel mai frecvent artera hepatică comună este ram din trunchiul celiac, având inițial un traiect orizontal, la nivelul căruia emite artera gastroduodenală. Apoi se îndreaptă cranial către hilul hepatic, dând naştere arterei gastrice drepte (pilorică), după care devine arteră hepatică proprie care se divide în două ramuri:

- *ar*tera hepatică stângă (AHS) continuă traiectul ascendent în extremitatea laterală stângă a ligamentului hepato-duodenal, emite câteva ramuri mai mici pentru lobul caudat, după care pătrunde în parenchimul hepatic la nivelul extremităţii stângi a plăcii hilare, unde se divide, de regulă, într-un ram medial (pentru segmentul 4) şi un ram lateral care la rândul lui se împarte ulterior în două ramuri (pentru segmentul 2 şi segmentul 3) [8]. Mai rar această diviziune se poate face la nivelul hilului;
- artera hepatică dreaptă (AHD) are un traiect mai lung, ascendent şi către dreapta, trecând posterior de ductul coledoc şi a ductului hepatic drept. Uneori, ramul pentru segmentul 4 se poate desprinde din AHD.

Au fost descrise numeroase variaţii ale vascularizaţiei arteriale a ficatului, care au o importanţă deosebită în chirurgia hepatică, mai ales în transplantul hepatic. Sintetizând atât anatomia normală cât şi variantele mai des întâlnite, Hiatt şi colaboratorii [9] descriu 6 tipuri de vascularizaţie arterială a ficatului:

- Tipul 1: este cel clasic, cel mai des întâlnit și a fost descris anterior,
- Tipul 2: în care există o arteră hepatică stângă cu originea în artera gastrică stângă (coronară). Aceasta are traiect prin micul epiploon şi pătrunde în parenchimul hepatic la nivelul recesului Rex. Atunci când există un ram stâng bine reprezentat din artera hepatică comună, această arteră este accesorie, dar uneori ramul stâng al arterei hepatice comune poate lipsi complet, situaţie în care această arteră reprezintă singura sursă de vascularizaţie arterială a hemificatului stâng („*replaced left artery*”).

În ultima situaţie, ligaturarea arterei emergente din artera gastrică stângă (mai ales în cursul unor gastrectomii) trebuie evitată întrucât poate să determine necroză hepatică. De asemenea, în cursul operaţiilor în care este necesară efectuarea manevrei Pringle, această arteră trebuie clampată separat, iar atunci când este necesară prelevarea hemificatului stâng sau a segmentelor 2–3 pentru transplant, ea trebuie neapărat conservată,

- Tipul 3: când există o arteră hepatică dreaptă care îşi are originea în artera mezenterică superioară. De obicei emergenţa sa se produce la nivelul primilor centimentri ai arterei mezenterice superioare, ulterior având un traiect ascendent, posterior de CBP şi lateral de vena portă, pătrunzând în ficat la extremitatea dreaptă a plăcii hilare. Şi această arteră poate să fie accesorie sau să înlocuiască artera hepatică dreaptă („replaced right hepatic artery”). În cazul prelevării hemificatului drept în vederea transplantului, va fi obligatoriu prezervată, iar în cazul hepatectomiilor drepte trebuie ligaturată separat. Între artera hepatică dreaptă (ram din artera mezenterică superioară) şi cea stângă (provenind din trunchiul celiac) poate exista uneori o anastomoză.
- Tipul 4: în care sunt întâlnite ambele variante prezentate anterior – atât ramul hepatic stâng din artera gastrică stângă, cât şi ramul hepatic drept din artera mezenterică superioară.
- Tipul 5: în această situaţie artera hepatică comună are originea în artera mezenterică superioară („totally replaced hepatic artery”), iar la nivelul pediculului hepatic se află posterior de vena portă, emiţând însă aceleaşi ramuri (a. gastro-duodenală şi a. gastrică dreaptă) înainte de a se bifurca în cele două ramuri terminale – drept şi stâng. Această variantă, în care ficatul nu primeşte nici un ram din trunchiul celiac, este mai rară.
- Tipul 6: când artera hepatică comună provine direct din aortă, este extrem de rar întâlnit.

Vena porta (VP) ia naștere posterior de colul pancreasului, prin confluența *venelor mezenterică superioară*, *splenică* și *mezenterică inferioară*. Lungimea sa variază între

5,5 -8 cm, iar calibrul său este apreciat între 12-15 mm. După ce descrie un traiect ascendent se împarte în profunzimea șanțului transvers în ramurile drept și stâng.

Ramul portal drept - este mai voluminos, continuă direcția trunchiului venei porte, primește *vena cistică* și trimite câteva ramuri de mici dimensiuni pentru lobul caudat, după care se termină prin *ramurile anterior* și *posterior* ce se distribuie segmentelor omonime ale ficatului.

Ramul portal stâng este mai lung, mai subțire și prezintă de la origine un segment, numit *porțiunea transversală*, de 3-5 cm, ce străbate de la dreapta la stânga hilul hepatic, emițând câteva ramuri pentru lobul caudat. În fisura ligamentului rotund și cudată sub un unghi drept, descriind *porțiunea ombilicală* a sa, care se orientează înainte, iar la aproape 2 cm de marginea inferioară a ficatului, lumenul său se termină în fund de sac, continuându-se cu ligamentul rotund al ficatului. În traiectul său, ramul stâng trimite câteva *ramuri laterale* și *mediale*, ce ajung la segmentele respective ale ficatului. Ramurile segmentare de ambele părți, se împart în *ramuri superioare* și *inferioare*, care se îndreaptă ca și ramurile paralele ale arterei hepatice către subsegmentele corespunzătoare. Ultimele ramificații ale venei porta sunt reprezentate de *venele interlobulare*, din care se formează *rețeaua perilobulară.*

Venele porte accesorii provin din teritorii diverse și pătrund în ficat unde se capilarizează. Conform zonelor din care provin, acestea sunt împărțite în 5 grupe, dintre care cele mai importante sunt *grupul paraombilical* și *grupul ligamentului falciform*, care cuprind o serie de vene mici desprinse din peretele abdominal anterior și respectiv diafragm, străbat ligamentul falciform și ajung în ficat sau vena portă. Restul venelor accesorii se încadrează în *grupul gastrohepatic*, care pleacă de la nivelul stomacului și ajung la ficat traversând omentul mic, *grupul cistic*, în care venele iau naștere de la nivelul colecistului și *grupul vaselor nutritive*, originare din pereții arterei hepatice, ductelor biliare și chiar ai venei porta.

Sistemul port comunică în anumite puncte cu sistemul cav, formându-se așa-numitele *anastomoze portocave*. Cele mai importante se găsesc la nivelul rectului și cardiei. La nivelul rectului, *venele rectale superioare*, tributare sistemului port se anastomozează cu *venele rectale mijlocii* și *inferioare*, ce aparțin sistemului cav inferior. La nivelul orificiului cardial, *rădăcinile venei gastrice stângi* și ale *gastricelor scurte*, reprezentând teritoriul port se anastomozează cu *venele esofagiene*, care drenează sângele în sistemul cav superior.

Venele porte accesorii și anastomozele portocave asigură circulația colaterală hepatopetă și hepatofugă în diferite situații patologice, în special în *sindromul de hipertensiune portală*. Un obstacol a venei porta conduce la ascită, splenomegalie și dezvoltarea circulației colaterale pentru devierea sângelui portal. În situația în care obstacolul este *intrahepatic*, în ciroză sau o tumoră care implică hilul hepatic, sau *posthepatic*, în tromboza venelor hepatice, sângele portal nu va putea trece prin ficat, fiind astfel deviat către anastomozele portocave descrise anterior. În consecință, dilatarea rețelelor venoase anastomotice va surveni inevitabil explicând apariția hemoroizilor și a varicelor esofagiene, în fiecare caz. Prezența obstacolului *prehepatic*,

pe fondul unei circulații intrahepatice posibile, determină ca o parte din sângele portal să ajungă la ficat prin intermediul grupelor de vene porte accesorii, cu specificația că prin venele paraombilicale și ale ligamentului falciform, care sunt avalvulate, este permisă trecerea sângelui atât în sens hepatopet cât și hepatofug.

Venele hepatice constituie în ansamblul lor pedicului eferent, ce nu acompaniază ramurile pedicului portal, având o direcție perpendiculară pe acestea. Sângele drenat din lobulii hepatici prin *vena centrolobulară* trece în vene din ce în ce mai mari, din care se formează ulterior trei vene hepatice:

- vena hepatică stângă, asigură drenajul segmentelor 2, 3 şi parţial 4. Are un traiect superficial, în majoritatea cazurilor unindu-se cu vena hepatică medie, după cum a fost prezentat anterior. Este situată în planul scizurii laterale stângi, a cărei proiecţie pe suprafața ficatului corespunde unei linii care unește marginea stângă a venei cave inferioare cu mijlocul marginii stângi a hemificatului stâng. Ligamentul venos al lui Arantius care se inseră la nivelul său reprezintă un reper important pentru identificarea sa. Spre deosebire de vena hepatică medie, vena hepatică stângă are de obicei un traiect extrahepatic suficient de lung pentru a putea permite abordul chirurgical extraparenchimatos.
- - vena hepatică mijlocie, este considerată axul vascular principal al ficatului şi este situată în planul scizurii principale (planul intersecţional median) care desparte hemificatul drept de hemificatul stâng (a se vedea mai jos). Drenează sângele de la nivelul segmentului 4 şi al secţiunii anterioare (paramediane) drepte. Se formează în apropierea fundului colecistului, are traiect pe deasupra bifurcaţiei venei porte şi primeşte mai multe ramuri colaterale la stânga şi la dreapta. De obicei, se unește în porţiunea terminală cu vena hepatică stângă, vărsându-se împreună printr-un trunchi comun în vena cavă inferioară. Traiectul său extrahepatic este foarte scurt, motiv pentru care din toate cele trei vene hepatice aceasta este cel mai dificil de izolat şi secţionat, fiind recomandabil abordul său intraparenchimatos.
- - vena hepatică dreaptă are cel mai mare calibru şi o lungime de aproximativ 11–12 cm, drenând cea mai mare parte a sângelui din hemificatul drept. Traiectul său corespunde scizurii laterale drepte a ficatului, denumită în prezent plan intersecțional drept. Primeşte circa 11–12 ramuri de la nivelul secţiunilor anterioară şi posterioară ale hemificatului drept şi se varsă în VCI pe marginea dreaptă a acesteia, deasupra locului în care se deschide trunchiul comun al venelor hepatice medie şi stângă. În traiectul său intrahepatic este despărţită de vena hepatică medie prin pedicului glissonian (secţional) drept anterior (paramedian), în timp ce pedicului glissonian (secţional) drept posterior (lateral) trece posterior de venă.

Sângele din aceste vene este preluat de *vena cavă inferioară*, în care se varsă în partea superioară a porțiunii hepatice a acesteia. Aproape constant, vena stângă se uneste cu cea mijlocie, iar cea dreapta rămâne independenta. În afară de cele 3 vene hepatice menționate, sângele hepatic mai este drenat de:

- *v*enele lobului caudat, care drenează atât porţiunea liberă a lobului caudat (vene superioare şi mijlocii) cât şi procesul caudat (vene inferioare) şi se varsă pe faţa anterioară a venei cave inferioare. Numărul lor este variabil, întâlnindu-se între 1 şi 7 vene.
- venele accesorii ale hemificatului drept, sunt scurte şi asigură în special drenajul segmentelor posterioare ale hemificatului drept. Numărul şi calibrul lor sunt variabile, corelându-se cu calibrul venei hepatice drepte. Atunci când vena hepatică dreaptă nu are un calibru important există aproape invariabil o venă hepatică dreaptă posterioară de calibru mare (0,5–1,5 cm) care drenează mai ales segmentele 6 şi 7.

Diferențierea dintre venele hepatice și ramurile venei porte se face în mod evident sub mai multe aspecte. Venelor hepatice li se descriu o direcție sagitală spre deosebire de ramurile portei care urmeaza o direcție transversală. Planul venelor hepatice în care sunt dispuse este situat mai superior decât cel al ramificațiilor portale și din comportamentul lor în interiorul ficatului se observă pe secțiune că venele hepatice sunt deschise, traversând parenchimul hepatic de care aderă, iar ramificațiile portale sunt colabate, datorită traiectului prin tecile fibroase perivasculare.

De asemenea, din structura venelor hepatice face parte o tunică musculară mai dezvoltată decât a ramurilor portale.

Vasele limfatice se diferențiază în superficiale și profunde. *Limfaticele superficiale* iau naștere din spațiile interlobulare de la suprafața ficatului, infiltrându-se pe sub peritoneu. Acestea sunt împărțite într-un grup ce trece prin ligamentul falciform și diafragmă către *nodulii limfatici parasternali*, un grup ce străbate ligamentul coronar și diafragmă îndreptându-se către *nodulii frenici* și un grup care preia limfa de pe fața viscerală a ficatului, dirijând-o spre *nodulii hepatici*. O parte din *limfaticele profunde* se orientează ascendent și acompaniază venele hepatice, vena cavă inferioara, după care pătrund în torace ajungând în *nodulii frenici*, iar restul descriu o direcție descendentă și însotesc elemnentele triadei portale în tecile fibroase perivasculare, terminându-se în *nodulii hepatici* și *celiaci*.

Nervii conțin *fibre simpatice* si *parasimpatice* provenite din *nervii vagi* și *plexul celiac*. La nivelul ficatului, ramurile nervoase formează *plexul hepatic anterior*, ce cuprinde fibre venite în special din ganglionul celiac stâng, dar și din nervul vag drept, și *plexul hepatic posterior* format din fibre din ganglionul celiac drept și vagul stâng.

Structura morfologică a ficatului

Ficatul este acoperit în cea mai mare parte de *peritoneul visceral*, ce îi constituie *tunica seroasă* a acestuia. Astfel, peritoneul tapetează fața viscerală și majoritatea feței diafragmatice. Foițele peritoneale, superioară și inferioară, tind să se apropie la nivelul porțiunii posterioare a feței diafragmatice, alcătuind *ligamentul coronar*. Pe fața profundă a peritoneului se distinge un strat subțire de țesut conjunctiv lax ce constituie *tunica subseroasă*.

Sub peritoneu, ficatul este căptușit de o membrană rezistentă cu un grad scăzut de extensibilitate, denumita *tunica fibroasa*. Aceasta aderă intim la peritoneu, iar suprafața ei profundă vine în contact cu țesutul hepatic. La nivelul hilului, tunica fibroasă se condensează și formează *placa hilară*, care se reflectă ulterior și pătrunde în interiorul ficatului pe calea ramificațiilor elementelor componente ale pedicului hepatic, îmbrăcându-le în teci perivasculare. Ansamblul acestor teci constituie capsula fibroasă perivasculară sau *capsula Glisson*, semitransparentă, ce se prelungește până în spațiile porte, unde se organizează sub forma stromei conjunctive a ficatului, din care se desprind septuri conjunctive subțiri, al căror traiect se insinuează printre lobulii hepatici înconjurându-i parțial.

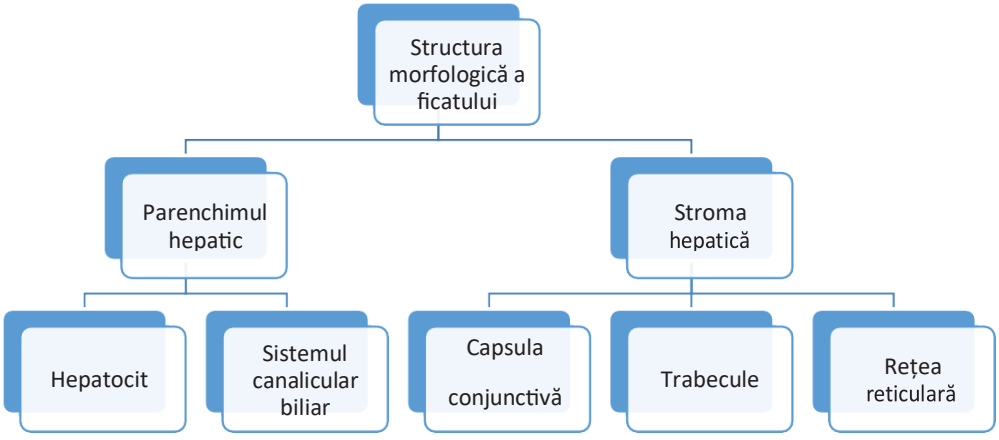


Fig.2. *Structura morfologică a ficatului*

Unitatea anatomică structurală a ficatului este reprezentată de *lobulul hepatic*. Acesta are forma ovoidă, iar dimensiunile lui sunt apreciate în medie la 1,5 - 2 mm lungime și 1 mm lățime.

Datorită presiunilor reciproce exercitate de lobulii din vecinătate, în număr de 5-6, marginea externă a lobulului hepatic dobândește fațete plane, forma acestuia devenind poliedrică. Între lobuli există stratul de țesut conjunctiv interlobular, reprezentat cel mai bine la confluența a 3-4 lobuli, în locurile care sunt numite și *spații porte Kiernan*. Fiecare spațiu interlobular conține câte o ramificație a venei porte, vena interlobulară, o ramificație a arterei hepatice, artera interlobulară, un canalicul biliar interlobular, vase limfatice și filete nervoase. Din primele trei elemente, care formează *triada lui Glisson*, se desprind vasele perilobulare ce asediază periferia lobulului.

Vascularizația lobulului hepatic cuprinde o *rețea circulatorie aferentă* alcătuită din ramificațiile *venei porte* și arterei hepatice și o *rețea circulatorie eferentă*, alcătuită din ramificațiile *venelor hepatice*. Sângele port abordează lobulul hepatic prin zona periferică a acestuia, unde se găsește o ramificație a venei porte reprezentată de vena interlobulară. Aceasta se anastomozează cu similarele ei originare din spațiile porte

vecine, constituind *rețeaua venoasă portă perilobulară,* ale cărei ramificații pătrund în lobul pentru a se capilariza imediat. La joncțiunea dintre aceste ramificații venoase și capilarele sinusoide se găsește un aparat sfincterian ce controlează fluxul venos portal. Sângele arterial este transportat prin intermediul arterei hepatice și a ramificațiilor sale, urmând un traseu paralel și asemănător cu cel port. Astfel, sângele oxigenat se colectează în sinusoidele lobulului hepatic, unde are loc combinarea dintre sângele venos portal funcțional ce deține substanțe hrănitoare absorbite la nivel intestinal și sângele arterial nutritiv destinat hepatocitelor. Sângele care circulă prin venele hepatice descrie circulația eferentă. Venele hepatice provin din capilarele lobulului hepatic și converg către linia axială a lobulului, unde se găsește *vena centrolobulară*. Aceasta primește sângele încărcat cu CO2 și metaboliți rezultați din activitățile complexe ale hepatocitelor și îl transportă afară din lobul prin vena supralobulară către venele suprahepatice, tributare *venei cave inferioare*.

Sinusoidele hepatice sunt capilarele, fară membrană bazală, situate radiar la periferia lobulului, unde formează o rețea vasculară intralobulară, în care circulația sanguină se face în sens centripet către vena centrolobulară. Capilarele drenează aproape în unghi drept, iar deschiderea acestora este prevăzută cu un aparat sfincterian ce reglează fluxul sanguin intrahepatic. Din structura sinusoidelor hepatice fac parte *celule endoteliale* și *celule Kupffer*, iar între peretele sinusoidelor și celulele hepatice se definesc *spațiile Disse*, unde are loc elaborarea limfei la nivelul ficatului.

Celulele hepatice ocupă ochiurile rețelei de sinusoide, dispoziția acestora fiind dictată de organizarea vasculară particulară a lobulului hepatic. Astfel, sunt așezate în cordoane dispuse radial, care anastomozează între ele pe diferite planuri și sunt orientate de la periferia lobulului către centru, în aceste condiții celulele aflându-se în relații verticale cu șirurile vecine.

Trabeculii hepatici sunt constituiți din hepatociți legați între ei tip desmomic în ”lacăt”. Trabeculii anastomozează între ei și Astfel direcția lor radiază în lobuli nu întotdeauna sunt evidenți. Trabeculii hepatici produc bila, sintetizează glicogenul, albuminele sângelui și alte substanțe. Între hepatociții care formează trabeculii sunt situate capilarele biliare. Aceste capilare nu au peretele propriu, abia la periferia hepatociților trec în ducturi biliferi interlobulari. Fiecare hepatocit în trabeculul hepatic are 2 suprafețe. Una biliară care este orientată în lumenul capilarului biliar, unde secretă bilă, și a 2-a cea vasculară îndreptată spre capilarul interlobular, în care celulele secretă glucoza, ureea, proteina și alte substanțe între vasele sanguine și capilarele biliare nu există legături directe, deoarece sunt separate de hepatociți și celulele endoteliale. Doar în unele maladii (icterul parenchimatos) legate de afectarea și distrugerea hepatociților bila poate pătrunde direct din capilarele biliare în sânge. În așa caz bila se răspândește prin sânge în întregul organism și colorează țesuturile în culoarea galbenă (icter).

Căile biliare constituie un ansamblu complex de canale, prin care produsul de secreție externă a ficatului, *bila* este transportată de la nivelul hepatocitelor până în duoden. Segmentele din interiorul ficatului poarta numele de *căi biliare intrahepatice*, iar cele din exteriorul ficatului sunt *căile biliare extrahepatice*.

Căile biliare intrahepatice iau naștere de la nivelul canaliculilor biliare sau *capilarelor biliare*, care se formează între fațetele aflate în contact ale hepatocitelor adiacente. Canaliculele biliare ale unui lobul hepatic nu dețin perete propriu, anastomozând între ele sub forma unei rețele tridimensionale, iar către zona periferică formează *canaliculele intralobulare Hering*, care converg spre *canaliculele perilobulare*, deschise la rândul lor în *canaliculele interlobulare*, situate în spațiile porte. Acestea din urma conduc bila prin *canaliculele bilifere* către *ductul hepatic drept* și respectiv *stâng*.

În general, traiectul căilor biliare intrahepatice respectă modul de ramificație al venei porte și arterei hepatice, în special în cazul afluenților mai voluminoși care vor forma ducturile hepatice drept și stâng. Astfel, *ductul hepatic drept* rezultă din fuzionarea unui ram anterior și a unui posterior, cărora li se adaugă aproape constant un duct provenit din jumătatea dreaptă a lobului caudat. *Ductul hepatic stâng* ia naștere din îmbinarea unui ram lateral cu un ram medial, la care se adaugă deseori un duct afluent din jumătatea stângă a lobului caudat. Ducturile hepatice drept și stâng ies din ficat prin hil, după care, prin unirea lor, se formează *ductul hepatic comun*, prin care bila își continuă traseul către *vezicula biliară* și mai departe către duoden.

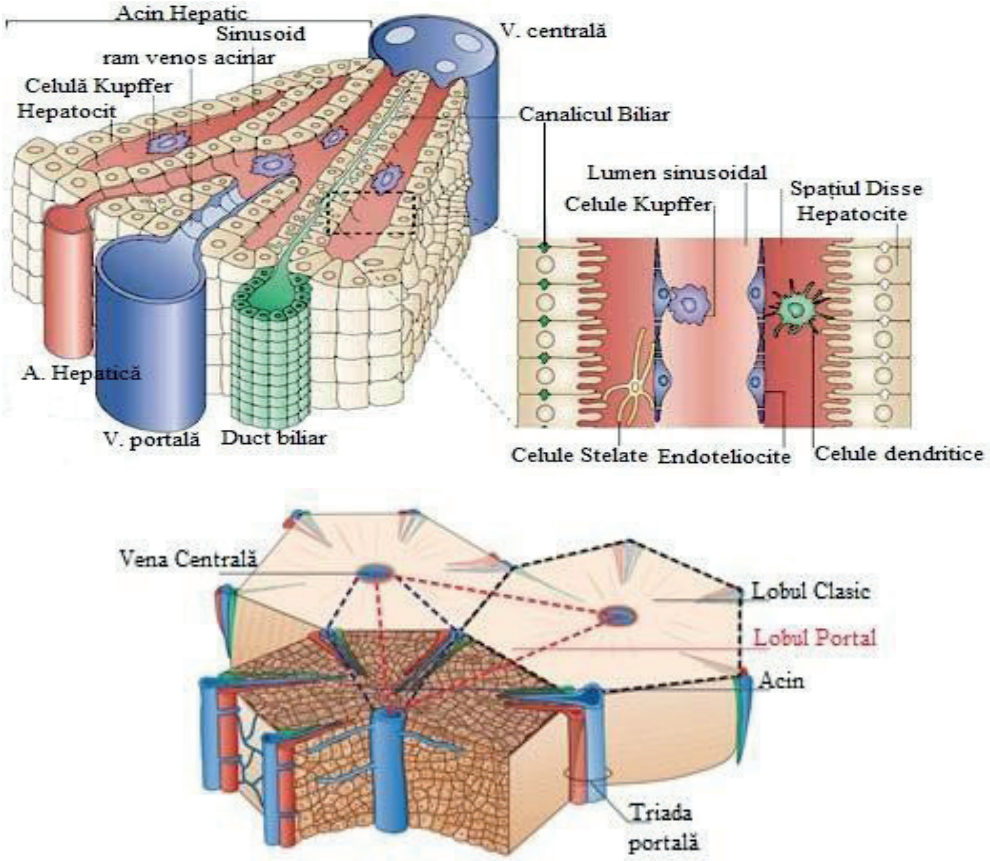


Fig.3. *Reprezentarea schematică a unității morfofuncționale a ficatului*

Descrierea vascularizației ficatului pune în evidență pediculii aferent și eferent, ce contribuie la individualizarea unor unități teritoriale ale parenchimului hepatic, denumite *segmente hepatice.*

Segmentarea după pedicului aferent sau portal este cea principală din punctul de vedere al abordării chirurgicale și are la bază ramificațiile venei porte, însoțite de ramificațiile arterei hepatice și de ducturile biliare. În mod convențional trasează trei planuri separatoare sagitale, care sunt denumite scizuri.

Scizura principală este cea mai importantă linie topografică, pentru orientarea în intervențiile chirurgicale pe ficat. Aceasta formează cu planul orizontal un unghi de 75°, deschis spre stânga, iar cu planul medio-sagital al corpului un unghi de 35°, cu deschiderea anterioară. Planul scizurii principale întretaie fața diafragmatică printr-un punct situat la dreapta liniei de inserție a ligamentului falciform și fața viscerală în lungul liniei care străbate fosa veziculei biliare, hilul hepatic la nivelul de bifurcație al venei porte și se termină pe fața stângă a venei cave inferioare.

Scizura stângă corespunde șanțului sagital stâng pe fața viscerală și liniei de inserție a ligamentului falciform pe fața diafragmatică. Se suprapune cu un plan oblic, dinspre superior către inferior și de la dreapta la stânga sub un unghi de aproape 45°.

Scizura dreapta se proiectează pe fața diafragmatică în lungul liniei care unește punctul situat la jumătatea distanței dintre fundul veziculei biliare și extremitatea dreaptă a ficatului cu locul desemnat de vărsarea venei hepatice drepte în VCI, iar pe fața viscerală coincide aproape în totalitate cu scizura principală.

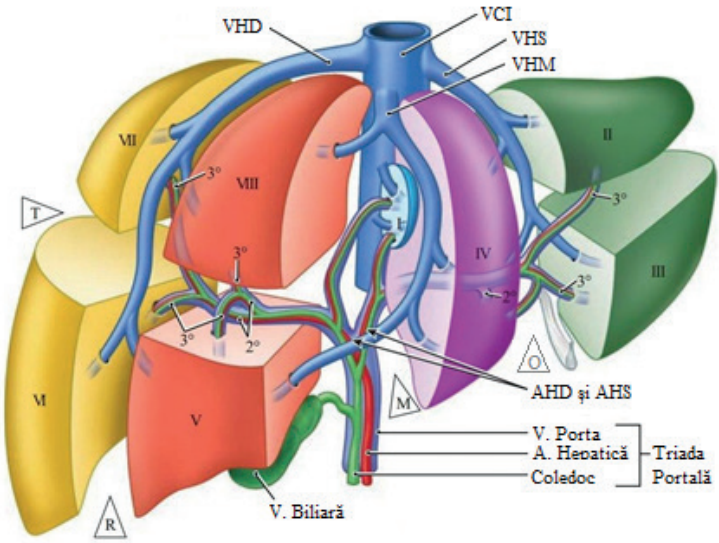


Fig.4. *Reprezentarea schematică a segmentării ficatului în baza pedicului aferent*

VHD –vena hepatică dreaptă, VHM – vena hepatică mijlocie, VHS – vena hepatică stângă, VCI – vena cavă inferioară, T – planul hepatic transversal, R – fisura portală dreaptă, M – fisura portală principală, O – fisura ligamentului rotund

Scizura principală împarte ficatul într-un *lob drept*, în care parenchimul hepatic de la acest nivel se asociază cu ramurile drepte ale pediculului vasculo-biliar portal și un *lob stâng*, în care parenchimul hepatic se asociază cu ramurile stângi corespunzatoare. Scizura dreaptă împarte lobul drept într-un *segment anterior* și un *segment posterior*, iar cea stânga într-un *segment medial* și un *segment lateral*. Fiecare segment hepatic deține un pedicul vasculo-biliar propriu, iar denumirile ramurilor respective corespund segmentelor respective. Separarea fiecărui ram ce aparține unui pedicul segmentar într-un ram superior și unul inferior, conduce la subîmpărțirea segmentelor menționte precedent în câte un *subsegment superior* și altul *inferior*.

Segmentarea după pedicului eferent se face prin intermediul scizurilor ce corespund afluenților venelor hepatice situate în planul celor trei scizuri portale descrise anterior. Astfel, se duc *două scizuri*, dreaptă și stângă ce împart ficatul în ***trei sectoare***, drept, mijlociu și stâng, din care sângele este drenat de fiecare venă hepatică în parte. Scizura dreapta separă segmentul portal anterior într-o parte medială și una laterală, în timp ce scizura stângă se suprapune cu scizura portală stângă.

Fiziologia ficatului. În ficat există un ritm de 24 de ore a proceselor secretoare: ziua predomină secreția bilei, noaptea – sinteza glicogenului. Probabil acest ritm este reglat de hipotalamus și hipofiză. Hepatocițiii elimină în sânge glucoza, ureea, proteine și grăsimi, iar în capilarele biliare – bilă.

Ficatul reprezintă o stație intermediară interpusă între *intestin*, unde are loc aportul exogen al constituenților necesari întreținerii echilibrului metabolic normal, și *sângele circulant sistemic*, care transportă respectivii constituenți către celule, încărcându-se cu produși de catabolism ce trebuie eliminați. Multiplele funcții ale ficatului sunt realizate prin activitatea coordonată a heptocitelor și a celulelor ce aparțin sistemului reticuloendotelial.

Funcțiile ficatului sunt:

1. *Funcția metabolică*

2. *Hemostazia glucozei*

3. *Funcția de sinteză* – majoritatea proteinelor serice, cu excepția imunoglobulinelor sunt sintetizate în ficat.

Albumina menține presiunea oncotică, plasmatică – scăderea acesteia contribuie la apariția edemelor și a ascitei. În insuficiența hepatică scăderea nivelului de protrombină și fibrinogenului sintetizate de hepatocit determină apariția hemoragiilor severe. Celulele endoteliale produc factorul VIII hemofilia.

4. *Funcția de stocare* - Sunt stocate: glicogenul, trigliceridele, fierul, cuprul și vitaminele liposolubile.

5. *Funcția catabolică.* Anumite substanțe endogene (hormoni, proteine serice) sunt catabolizate în ficat, menținând o balanță între producția și eliminarea acestora. Rolul primordial de detoxifiere de substanțe xemobiotice: medicamente, produse chimice, produșilor metabolismului, bacteriilor etc.

6. *Funcţia excretorie***.** Bila, bilirubina conjugată, săruri biliare, fosfolipidelor, colesterolului și electroliților.

7. *Funcţia imunologică*, datorită sistemului reticuloendotelial și macrofage (celulele Kupffer).

Particularităţi epidemiologo-geografice ale cancerului hepatic. Cancerul primitiv hepatic (CPH) se întâlneşte mult mai rar decât cel metastatic (secundar) 1:8-10. Bărbaţii şi femeile suportă de cancer hepatic în aceeaşi măsură. La fel ca şi cancerul gastric dispune de particularităţi epidemiologo-geografice. Mai frecvent se întâlneşte CPH în China şi pe continentul African (Senegal, RSA etc.). În China şi Senegal incidenţa CPH constituie 70-80%00. Totodată se întâlneşte foarte rar în America, Australia şi Europa Occidentală.

În Republica Moldova incidenţa CPH constituie 7,8-8 la 100000 populaţie – s-a dublat pe parcursul a 5 ani.

Tumorile benigne ale ficatului se întâlnesc mult mai rar în raport cu cele maligne 1:10-15 (hemangioamele, diferite nonformaţiuni chistice, echinococoza, teratomul, hemartomul etc.

Carcinomul Hepatocelular (HCC), este cea mai întâlnită formă de cancer hepatic primar, care afectează cu preponderență persoane de gen masculin, asociată fiind cu înaintarea în vârstă și patologiile hepatice cronice.

Colangiocarcinomul intrahepatic (ICC) reprezintă 10% - 20% din tumorile maligne hepatice primare [2-4].

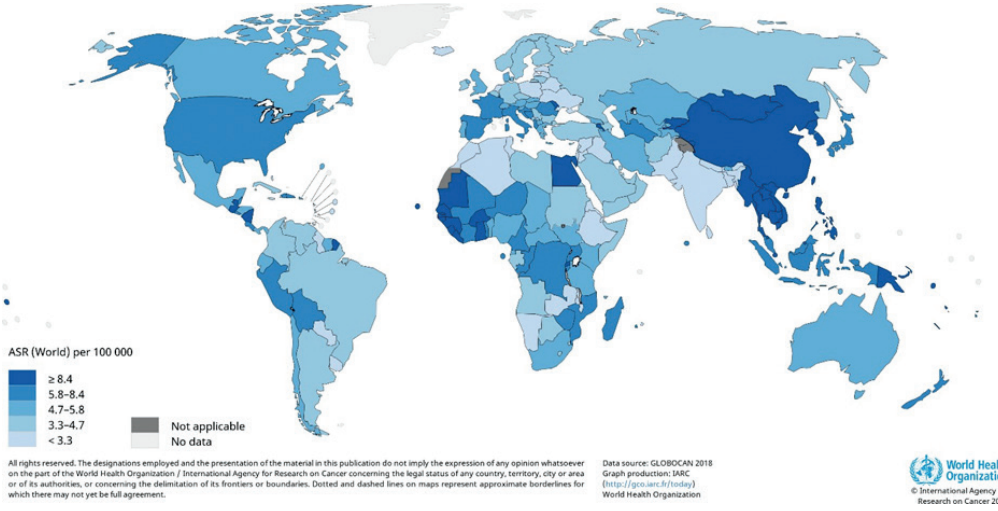


Fig.5. *Repartiția geografică a incidenței cancerului hepatic (http://globocan.iarc.fr)*

Clasificări utilizate.
Tumorile hepatice maligne pot fi grupate după cum urmează:

1. tumori hepatice primare, originare din ficat
2. tumori hepatice secundare, metastatice
3. tumori extrahepatice care implică ficatul din exterior (de exemplu, carcinomul veziculei biliare).

Tumorile hepatice primare, sunt tumori care se dezvoltă din celulele hepatice: hepatocite, epiteliul ducturilor biliare intrahepatice, celule neuroendocrine sau structuri mezodermale. Cazuistic, în ficat se pot dezvolta tumori din țesuturi ectopice. Având drept criteriu de clasificare țesutul de proveniență, se deosebesc următoarele tipuri de cancer hepatic primar *vezi tab. 1.*

Tabelul 1. **Clasificarea histologic**ă a tumorilor hepatice primare maligne

Tumori de origine epitelială	**Tumori de origine mezenchimală**	**Limfom hepatic**	**Tumori hepatice neuroendocrine**	**Tumori mixte**
• Carcinomul hepatocelular (HCC) • carcinomul fibrolamelar (formă specială) • Colangiocarcinomul (ICC) • Forma combinată HCC/ ICC • Chistadenocarcinomul biliar • Hepatoblastomul	• Sarcomul hepatic embrionar • Hemangioendoteliomul epitelioid malign • Angiosarcomul • Leiomiosarcomul • Rabdomiosarcomul • Fibrosarcomul • Schwannomul malign • Liposarcomul hepatic [25] • Osteosarcomul hepatic [27,28]	• Limfom hepatic B-celular • Limfom T-celular hepatosplenic	• Gastrinomul hepatic • Carcinoidul hepatic	Carcinosarcom

Clinico-anatomic, tumorile hepatice primare prezintă următoarele forme:

1. Forma masivă se manifestă printr-un nodul de dimensiuni mari, care poate să afecteze un lob întreg, uneori cu noduli de dimensiuni mai mici peritumoral – metastaze.
2. Forma nodulară se manifestă prin prezenţa mai multor noduli de diferite dimensiuni, care niciodată nu ating dimensiunile nodulului formei masive. Nodulii sunt multipli chiar din startul maladiei şi pot fi situaţi în ambii lobi.
3. Forma infiltrativă – tot parenchimul hepatic este afectat de celule canceroase, formând un tablou vizual similar cirozei hepatice.

Etiopatogeneza CPH. Factorii ce favorizează apariţia CPH sunt: aflatoxinele ce sunt derivaţi ai infestării cu Aspergillus flavus (Continentul African – Senegal etc.), infecţia cu virusul hepatitei B.

Ambii factori provoacă hepatita cronică, ciroza şi pe fondul cirozei apare cancerul. Chinezii consideră că pe fondul cirozei cancerul apare în 90% din cazuri, clinicienii şi savanţii francezi relatează filiaţia hepatită-ciroză-cancer în 78-80% din cazuri.

Alcoolismul cronic în cele din urmă sporeşte ciroza şi cancerul. În cele două regiuni ale Franţei (Normandia şi Bretani) CPH se întâlneşte de 3 ori mai frecvent decât în restul regiunilor. Corelează după cum comunică francezii cu consumul de băuturi tari (Calvados – o ţuică din mere).

Nu se exclude şi rolul nitrozaminelor, diferitor conservanţi şi coloranţi ce se înscriu în lista substanţelor cancerigene.

Patogeneză. Dezvoltarea HCC începe în micile hepatocite diploide, care au o rată mare de creștere. Patogeneza este un eveniment multifactorial. Secvențial acest mecanism cuprinde3 faze principale:

- *inițiere*: diverse noxe cauzează defecte genetice, care poate fi reparate prin diverse mecanisme endogene. Astfel acest mecanism la această etapă este reversibil;
- *promoție*: dacă defectul genetic nu poate fi supus reparației, hepatocitele inițiate sunt stimulate și începe mitoza. Ca rezultat, celulele fiice primesc ”defectul genetic”;
- *progresie*: expansiunea clonală a celulelor modificate genetic (celulele „malignizate”).

Gena supresoare de tumori, gena p53 este localizată pe cromozomul 17. Unele noxe pot cauza mutația acestei gene, rezultatul fiind pierderea capacității de reglare a supresiei [20,21]. Mutațiile la nivelul genei autozomal dominante p53 cauzează dezvoltarea acestor tumori în timpul adolescenței și face parte din Sindromul Li-Fraumeni.

Interacțiunea între virusurile hepatice (HBV, HCV), alcoolul, agenții chimici, hormonii, etc. este momentul crucial în dezvoltarea HCC manifest.

Clasificarea clinico-morfologică a HCC

Forme Macroscopice:
1. Forma expansivă (aprox. 18%)
   a. uninodulară
   b. multinodulară
2. Forma infiltrativă (aprox. 33 %)
3. Combinată (aprox. 42 %)

Formele microscopice (de creștere):
1. Tipul Trabecular
2. Tipul Pseudoglandular
3. Tipul Schiros
4. Tipul Solid
5. Tipul Fibrolamelar
6. Tipul Spino-celular

Gradul de diferențiere:
1. Grad înalt de diferențiere
2. Grad mediu de diferențiere
3. Grad mic de diferențiere
4. Nediferențiat sau Anaplastic

Diferențiere celulară:
1. Cu celule poligonale
2. Cu celule pleomorfe
3. Cu celule clare
4. Cu celule mici

Tabloul clinic în HCC

- Durere ”surdă” (în fazele inițiale de boală), ulterior cu creștere în intensitate, localizate în hipocondrul drept şi epigastru;
- sindrom dispeptic: inapetenţă, greţuri, meteorism;
- astenie fizică, scădere ponderală, anorexie;
- dureri osoase (în cazul metastazării cancerului la nivel osos);
- febră (cauzată de necroza tumorii, eventual cu suprainfecţie) sau stare subfebrilă;
- manifestări ale sindromului paraneoplazic.

Examenul clinic obiectiv:

- hepatomegalie;
- icter (apare în 1-12% în cazul tumorilor amplasate în poarta ficatului sau din cauza volumului mare tumoral care comprimă sau invadează căile biliare);
- ascită cu creşterea în volum a abdomenului;
- la un bolnav cu ciroză hepatică: ascită refractară la tratament, sindrom hemoragipar, apariţia şi accentuarea icterului, dezvoltarea unor hemoragii ale tractului digestiv, encefalopatie hepatică;
- stare generală alterată;
- caşexie în stadiile avansate ale cancerului hepatic.

Sindroamele paraneoplazice întâlnite în HCC

1. hipoglicemie
2. hipercalcemie
3. hipercolesterolemie
4. febră
5. sindrom carcinoid
6. eritrocitoză
7. sindrom diareic (engl. ” water diarrhoea syndrome”)
8. porfirie cutanată tardivă/pseudo-porfiria
9. hipertiroidism
10. osteoporoză
11. ginecomastie
12. atrofie testiculară
13. pubertate precoce

Diagnosticul diferențial în hepatomegalia tumorală	
Caracteristicile hepatomegaliei tumorale benigne	**Caracteristicile hepatomegaliei tumorale maligne**
• dezvoltare neuniformă; • aria hepatică palpabilă este dureroasă în supuraţiile intrahepatice și nedureroasă în tumorile benigne neinflamatorii; • consistenţa ficatului poate fi elastică, fermă sau moale, depresibilă. • suprafaţa tumorii este netedă în tumorile benigne, în “sticlă de ceasornic” în cazul chistului hidatic; • splină de dimensiuni normale; • nu există revărsat peritoneal ascitic.	• creșterea în volum a ficatului este foarte rapidă, caracter deosebit de important; este parțială (în special la nivelul lobul și mai rar este globală; • dezvoltare neuniformă; • dureroasă la palpare (însă în multe cazuri nedureroasă); • consistenţă dură, fermă, uneori lemnoasă • suprafaţa tumorală neregulată, microno macronodulară; • marginea anterioară a ficatului este neregulată; • ascită prezentă.

Datele de laborator

Hemograma – anemia, leucopenia, accelerarea VSH, hipodisproteinemie, reacţiile serologice – antigemul hepatitei B, markerul tumoral α-fetoproteina – norma până la 10ng/ml.

Descoperită de către G. Abelev și colab. în experimentele pe animale în 1963, acest tip de proteină oncofetală a fost ulterior identificată în HCC uman de către Y. S. Tatarinov în 1964. AFP este o glicoproteină formată inițial în sacul fetal, mai târziu în ficat și tractul gastro-intestinal al fătului. Valori serice de aproximativ 70.000 μg / l se determină la nou-născuți, scăzând la valoarea normală de <10 μg / l la 9-12 luni. Valori mai mari pot fi detectate în celulele hepatice în proces de regenerare (hepatită acută și cronică, ciroză) și în special în HCC (> 20 μg / l). Astfel, creșterea continuă a valorilor AFP, trezește suspiciune; o valoare de > 100 μg / l este foarte suspect pentru HCC. Corelație între nivelul seric al AFP și dimensiunea tumorii este neesențială. Rezultatul fals-negativ al determinării AFP la pacienții cu HCC este de aproximativ 20%. Răspunsul la chimioterapie corespunde de obicei cu scăderea valorilor AFP. Specificitatea acestei metode de diagnostic este între 76-91%, sensibilitate fiind de 39-64% (în aproximativ 85% când feritina este crescută simultan). În cazul metastazelor hepatice, nivelul AFP, de obicei arată valori de <150 μg / l, fără tendință de creştere. Valorile AFP din intervalul normal exclud HCC în 90 - 95% din cazuri.

Un rol important în diagnosticul HCC este, de asemenea, atribuită des-γ-carboxi protrombinei (60-80% pozitivitate în HCC) (H.A. Liebman și colab., 1984). Acest marker este sintetizat în hepatocitele normale și, prin urmare, și în HCC. Precizia diagnosticului în carcinoamele hepatocelulare mici (<3 cm) ar putea fi mult îmbunătățită prin determinarea precursorului acestuia (PIVKA II) în asociere cu AFP.

Metodele imagistice de diagnostic în HCC contribuie la screeningul carcinomului hepatic, la confirmarea sau diferenţierea de alte tumori, la stadializare şi la evaluarea răspunsului terapeutic al acestuia.

- **Ecografia hepatică**: *este metoda standard de screening a cancerului hepatic, cu o sensibilitate şi specificitate de aproximativ 90 %.* Ecografic, carcinomul hepatocelular apare ca *o formaţiune circumscrisă de dimensiuni variate, de obicei hipoecogenă. Poate fi unicentric, multicentric sau difuz*. Constatarea unei tromboze portale adiacente unui nodul hepatic diagnosticat ecografic este de înaltă sugestie pentru cancer hepatic.
- **Ecografia şi AFP** efectuate la pacienţii cirotici la un interval de 6 luni au rol în depistarea precoce a unui hepatocarcinom dezvoltat pe un ficat cirotic. În cazul tumorilor mici, ≤ 2 cm, ecografia este mai puţin specifică pentru diagnostic. Pentru creşterea specificităţii se poate asocia cu angiografia selectivă (metodă invazivă).
- **Ecografia Doppler:** identifică vascularizaţia de neoformaţie a tumorilor hepatice.
- **CT** (computer – tomografia) abdominală: a reprezentat metoda standard de evidenţiere a carcinomului hepatocelular, cu o sensibilitate de 95%. *CT în asociere cu arteriografia este utilă* în detectarea tumorilor foarte mici, şi are

o sensibilitate de peste 90% pentru leziuni sub 2 cm, *având posibilitatea de a diferenţia cancerul hepatic de hemangioame*.

- **Rezonanţa magnetică nucleară (RMN):** *este utilă în detecţia leziunilor neoplazice mici (2 – 3 cm) mai ales pe ficat cirotic, evaluează permeabilitatea venei porte şi existenţa trombozei portale.*
- **Scintigrafia hepatică cu Technețium:** este o metodă ce reprezintă harta radioactivității hepatice obținută după administrarea unei substanțe radioactive (Tc^{99}).
- **Angiografia hepatica:** vizualizează circulaţia arterială hepatică şi ajută la selecţia pacienţilor pentru chimioterapie, chemoembolizare, ligatura arterei hepatice.
- **Laparoscopia exploratorie:** *este cea mai sigură metodă de diagnostic a carcinomului hepatocelular* pentru că vizualizează direct ficatul, apreciază caracterul cirotic al acestuia şi contribuie la efectuarea puncţiei biopsie hepatice dirijate.
- **Examenul histopatologic** efectuat prin puncţie hepatică percutană are numeroase limite: necesită experienţă crescută, în cazul tumorilor mici rata rezultatelor fals negative poate atinge 40 %, în 1– 3 % din cazuri se pot insemina celule maligne pe traseul acului care pot compromite tratamentul chirurgical ulterior.

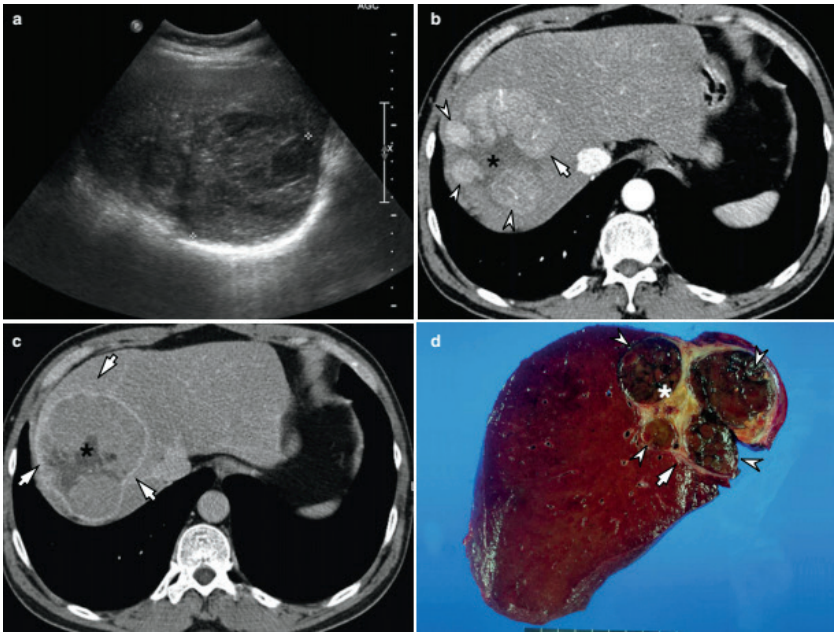


Fig.6. *HCC. (a) formațiune nodulară cu hipoecogenitate heterogenă a lobului drept hepatic. (b) Scanare CT în fază arterială arată creşterea densității heterogenă a tumorii (săgeată) cu un centru hipoatenuat (asterisc). (c) Scanarea CT în fază venoasă arată tumoarea cu o pseudocapsulă periferică îngroşată şi zonă necrotică intratumorală (asterisc). (d) aspectul macroscopic al piesei operatorii.*

(JM Lee et al., Imaging Findings of Cirrhotic Liver, in Multislice-CT of the abdomen, 2012)

Puncția – biopsie.

- este utilă pentru examenul histopatologic al ficatului, neputând fi înlocuită cu o altă explorare pentru evaluarea corectă și certă a afecțiunilor hepatice.
- poate fi directă (prin laparoscopie) sau indirectă (sub controlul ecografic).

Când se efectuiază puncția bioptică în HCC?		
Indicații	**Contraindicații**	**Complicații posibile**
• diagnosticul leziunilor neoplazice; • evaluarea hepatitei acute de etiologie necunoscută, a hepatomegaliei sau a leziunilor expansive hepatice; • teste anormale sugerând un sindrom de hepatocitoliză sever; • stadializarea hepatitelor cronice indiferent de etiologie; • evaluarea febrei de etiologie necunoscută; • evaluarea ficatului unui donator pentru un transplant hepatic.	• pacient necooperant sau refuzul pacientului pentru această intervenție; • coagulopatie; • trombocite < 75.000/mmc; • chist hidatic hepatic; • hemangiom hepatic; • imposibilitatea alegerii locului optim de biopsie.	• durerea, ca urmare a iritației diafragmului, care cedează spontan sau la antalgice; • hemoragie (hemoperitoneu, hemobilie, hematom intrahepatic); • pneumotorax, hemotorax; • ruptură de ficat; • septicemii și/sau șoc; • peritonită biliară; • reacții alergice la iod sau xilină.

Algoritmul de diagnostic pentru carcinomul hepatocelular:

- pentru nodulii cu dimensiune sub 1 cm se recomandă monitorizare ecografică la 3 luni;
- pentru nodulii între 1 şi 2 cm: se recomandă AFP serică, CT sau RMN, biopsie ecoghidată urmată de analiza citologică şi/sau examen anatomo – patologic;
- pentru nodulii mai mari de 2 cm: sunt utile tehnicile imagistice: CT, RMN, angiografie.

Confirmarea diagnosticului de HCC se face în baza rezultatelor ecografice, CT, IRM şi ecografia Doppler care caracterizează leziunile hepatice, iar *diagnosticul de certitudine* se stabilește în baza examenului histopatologic (a punctatului hepatic sau laparoscopic);

Stadializarea extensiei bolii este o etapă obligatorie şi trebuie precizată în cadrul fiecărei investigaţii. Aceasta trebuie să aprecieze extensia loco-regională, urmăreşte și precizează localizarea şi dimensiunile tumorii, relaţia cu ţesuturile şi organele învecinate, interesarea ganglionară loco-regională şi progresia acesteia la un moment dat în timp. Aceasta se face în baza clasificării TNM.

Clasificarea TNM a cancerului hepatic:
(AJCC 8th edition).

Caracteristica tumorii primare (pT):

- TX: Tumora primară nu poate fi apreciată.
- T0: Nu există tumoră primară.
- T1: Tumoră solitaă ≤ 2 cm sau > 2 cm fără invazie vasculară.
  - T1a: Tumoră solitară ≤ 2 cm (cu sau fără invazie vasculară).
  - T1b: Tumoră solitară > 2 cm fără invazie vasculară.
- T2: Tumoră solitară > 2 cm cu invazie vasculară sau formațiuni multiple, nici una din ele > 5 cm.
- T3: Tumori multiple, cel puțin una dintre acestea > 5 cm.
- T4: Tumora implică ramurile majore ale venei porte sau ale venelor hepatice sau tumora invadează direct organele adiacente, altele decât v. biliară, sau tumora perforează peritoneul visceral.

Ganglionii limfatici regionali (pN):

- NX: Ganglionii limfatici regionali nu pot fi apreciați.
- N0: Nu sunt ganglion limfatici regionali cu metastaze.
- N1: Ganglioni limfatici cu metastaze.

Notă!: Ganglionii limfatici regionali include glnn. limfatici hilari, ai lig. hepatoduodenal, frenici inferiori și paracavali.

Metastaze la distanță (pM):

- M0: Nu sunt metastaze la distanță
- M1: Sunt metastaze la distanță

Notă!: Prefixul" y" – chimioterapie sau radioterapie neoadjuvantă," r" – tumoră recurentă.

Gruparea pe stadii în funcție de stadializarea TNM			
Stadii	T	N	M
Stadiul I	T1	N0	
Stadiul II	T2	N0	
Stadiul III	T1-2	N1	
	T3	N0	
	T4	N1	
Stadiul IV	Orice T	Orice N	M1

Prezența metastazelor intrahepatice sau extrahepatice schimbă radical abordarea terapeutică. La 1/3 din pacienții cu HCC se identifică metastaze la distanță. Organele predilecte pentru metastazare în HCC sunt: plămânii, ganglionii limfatici, oasele, glandele suprarenale [35,36].

Diagnosticul diferențial pentru carcinomul hepatocelular se face cu următoarele patologii:

- metastaze hepatice ale altor neoplasme (în special, organe ale căror sânge drenează spre vena portă: stomac, colon, pancreas);
- limfoame maligne non-Hodgkin;
- histiocitoza malignă medulară;
- tumori benigne: hemangiom, adenom benign (după tratament cu anticoncepţionale);
- hiperplazia nodulară focală;
- chist hidatic.

Complicaţiile evolutive ale carcinomului hepatocelular:

- ruptura tumorii cu hemoragie intraperitoneală;
- invazia venei porte cu accentuarea sindromului de hipertensiune portală;
- tromboza venelor suprahepatice (sindrom Budd-Chiari);
- invazia căilor biliare intrahepatice sau a căii biliare principale cu apariţia icterului;
- în cazul dezvoltării HCC pe un ficat cirotic: accentuarea encefalopatiei hepato-portale, insuficienţei hepatice, dezvoltarea unor hemoragii digestive superioare prin varicele cardio-esofagiene.

Factori de prognostic pentru carcinomul hepatocelular:

- numărul, mărimea şi localizarea tumorilor hepatice;
- rata de creştere a tumorii;
- prezenţa invaziei vasculare;
- rezerva funcţională hepatică (bilirubină < 2,0 mg/dl, albumină serică > 3,5 g/dl, absenţa ascitei şi a disfuncţiilor neurologice, status nutriţional excelent);
- nivelul α-fetoproteinei;
- starea generală a pacientului, boli asociate;
- prezenţa şi severitatea cirozei în relaţie cu clasificarea Child – Pugh.

CLASIFICAREA CHILD-PUGH

Criterii	1 punct	2 puncte	3 puncte
Albumina Serică (g/l)	> 35	28 – 35	< 28
Bilirubina Totală Serică (mg/dl)	< 2	2 – 3	> 3
INR	< 1,7	1,7 – 2,2	> 2,2
Ascită	absentă	controlată medical	necontrolată medical
Encefalopatie	absentă	controlată medical	necontrolată medical

Corelația dintre scorul CHILD-PUGH și speranța de viață:

Clasa Child A – scor 5 – 6 puncte; speranța de viață este de 15 – 20 de ani

Clasa Child B – scor 7 – 9 puncte; speranța de viață este de 4 – 14 de ani

Clasa Child C – scor 10 – 15 puncte; speranța de viață este de 1 – 3 de ani

Prognosticul pacienţilor netrataţi rămâne nefavorabil: supravieţuirea mediană este 3 – 6 luni şi depinde de gradul afectării hepatice. Insuficienţa hepatică este cea mai frecventă cauză de deces al pacienților cu hepatocarcinom.

Tratamentul carcinomului hepatocelular.

Tratamentul carcinomului hepatocelular, cu intenţie curativă sau paliativă depinde în principal de extensia locală a tumorii şi de boala hepatică preexistentă. Tratamentul curativ pentru carcinomul hepatocelular:

- *Tratamentul chirurgical*. Rezecţia chirurgicală reprezintă tratamentul de elecţie în hepatocarcinomul localizat, asimptomatic, cu funcţie hepatică conservată sau cu ciroză hepatică uşoară.

Hepatectomia parţială sau extinsă: Segmentectomia (excizia unui segment hepatic) sau lobectomia (excizia unui lob hepatic) rămâne cea mai eficientă metodă terapeutică, dar numai 13 – 35 % dintre pacienţii cu carcinom hepatocelular sunt candidaţi pentru intervenție chirurgicală. Cele mai bune rezultate (supravieţuire la 5 ani de 30 – 40%) se obţin în stadiile I şi II de boală, la care pot fi obţinute margini de rezecţie chirurgicală de cel puţin 2 cm în parenchimul hepatic normal. Supravieţuirea este mai scăzută (12 – 37%) la pacienţii cu tumori mari, cu invazie vasculară şi ciroză avansată. Mortalitatea perioperatorie este < 5% (mai crescută în prezenţa cirozei hepatice). Recidiva este frecvent observată în ţesutul restant. Extinderea hepatectomiei este posibilă la 10 – 29% dintre pacienţi. Tumorile mari pot fi înlăturate prin hemihepatectomie extinsă; riscul este reprezentat de metastazele mici în ţesutul hepatic. Reintervenţiile pot fi de asemenea utile. Prognosticul este sumbru: supravieţuirea la 5 ani este de numai 25% chiar după operaţia cu intenţie curativă (recidive intrahepatice sau metastaze pulmonare şi osoase).

- *Transplantul hepatic:* în cazul carcinomului hepatocelular este considerat la moment cel mai eficace tratament al carcinomului hepatocelular (se adresează concomitent tumorii primare, leziunilor hepatice secundare şi cirozei hepatice). Este indicat la pacienţii cu ciroză severă sau cu rezecţie extinsă dar cu rezervă minimă hepatică; se efectuează efectiv la doar 5 – 15% dintre pacienţi (contraindicaţii numeroase, absenţa donatorilor). Criteriile de transplant hepatic:

1. Criterii generale:
   - Scorul Child-Pugh > 7;
   - Complicaţiile hipertensiunii portale: hemoragie digestivă superioară, peritonită bacteriană spontană, encefalopatie hepatică, indiferent de scorul Child-Pugh;
   - Probabilitatea de supravieţuire estimată la 1 an < 10%.

2. Criterii specifice:
    - Afecţiunile colestatice primitive (ciroza biliară primitivă şi colangita sclerozantă primitivă) – criteriile Mayo;
    - Insuficienţa hepatică fulminantă – criteriile King's College;
    - Cancerul hepatic – criteriile Milano (nodul tumoral unic ≤ 5 cm sau ≤ 3 noduli tumorali, cel mai mare diametru ≤ 3 cm) ; s-a propus extinderea criteriilor Milano cu un set de criterii elaborate de UCSF (University of California San Francisco) (formaţiune tumorală unică ≤ 6,5 cm, două-trei formaţiuni tumorale: nici una >4,5 cm sau diametrul total ≤ 8 cm, fără invazie vasculară) ori chiar a unor criterii mai puţin rigide (fără invazia venei porte, fără boala extrahepatică) ca indicaţie pentru transplant hepatic.
3. Contraindicaţiile absolute ale transplantului hepatic sunt:
    - afecţiuni maligne extrahepatice;
    - tumori hepatice maligne cu invazie macrovasculară sau invazie tumorală difuză;
    - infecţii active ori necontrolate, cu excepţia sistemului hepatobiliar;
    - abuzul de substanţe active sau de alcool;
    - condiţii severe cardiopulmonare ori alte comorbidităţi;
    - condiţii psihosociale care periclitează recuperarea post TH;
    - dificultăţi tehnice şi/sau anatomice;
    - hipertensiunea pulmonară severă.
4. Contraindicaţii relative:
    - vârsta;
    - colangiocarcinomul;
    - infecţiile cronice sau refractare;
    - infecţia HIV;
    - boli psihiatrice active;
    - suportul social inadecvat.

Supravieţuirea pe termen lung (4 ani) este de 60 până la 75% (mortalitatea datorată complicaţiilor transplantului atinge 12 – 14%), rezultate ameliorate cu selecţia mai minuțioasă a pacienţilor. Recidivele survin în mai puţin de 15% din cazuri.

- *Tehnicile ablative* de distrucție locală a carcinomului hepatocelular.

Distrucţia locală reprezintă cea mai recentă metodă curativă; utilizează metode simple (spitalizare scurtă), bine tolerate şi care pot fi administrate percutan:

1. chimice (alcool, acid acetic);

2. fizice (hipertermie, laser, crioterapie, radiofrecvenţă, coagularea cu microunde, radioterapie intraoperatorie, radioterapie interstiţială).

Distrucţia locală nu este fezabilă în cazurile cu ascită, hipocoagulare, localizare subcapsulară cu risc crescut de hemoragie şi diseminare tumorală.

Injectarea percutană de etanol 95% determină o asociere de efecte distructive prin deshidratare celulară şi necroză de coagulare. Totuşi, aceasta nu reuşeşte să distrugă celulele maligne de la periferia tumorii şi nici nu poate fi folosită în tratamentul tumorilor prea mici, nedetectabile la examenul ecografic. Avantajele acestei metode sunt:

- simplitatea procedurii,
- preţul scăzut şi efectele adverse minime.

Ratele de răspuns sunt variabile, de la 90 – 100% (cancer hepatic < 2 cm, tumoră unică, Child Pugh A) la 70% (cancer hepatic 3 – 5 cm, tumori multiple, Child-Pugh B) şi respectiv 50% (cancer hepatic > 5 cm, insuficienţă hepatică avansată). Supravieţuirea la 5 ani este de 40 – 70%.

- *Ablaţia termică prin radiofrecvenţă* reprezintă o alternativă de tratament percutan la pacienţii cu carcinoame hepatocelulare nerezecabile dezvoltate pe ciroză cu scor Child-Pugh A sau B. Este contraindicată în carcinomul hepatocelular localizat hilar, în organe extrahepatice, diafragm sau vase. Determină o necroză mai mare şi mai omogenă, alte avantaje potenţiale faţă de injecţia cu etanol, incluzând numărul mai mic de şedinţe de tratament şi un mai bun control local. Supravieţuirea la 2 ani pare mai avantajoasă pentru ablaţia termică prin radiofrecvenţă comparativ cu injectarea percutană de etanol.
- *Crioterapia* poate fi utilizată în tumorile > 3cm, dar necesită efectuarea unei laparotomii. Radioterapia prezintă un rol limitat în tratament, datorită intoleranţei la iradiere a hepatocitelor (până la 20-25 Gy într-o singură ședință).

Tratamentul adjuvant şi neoadjuvant în HCC:

- *Chemoembolizarea transarterială hepatică* se utilizează în cazul tumorilor mari, în tratarea durerii sau hemoragiei provocate de cancerul hepatic și poate influenţa pozitiv o eventuală procedură chirurgicală ulterioară (scade riscul de hemoragie) şi ratele de supravieţuire. Polichimioterapia intra-arterială hepatică ar permite obţinerea unor rate de răspuns de 41 – 60%, cu supravieţuire mediană de 19 – 20 luni.
- *Chimioterapia* sistemică are valoare limitată şi are toxicitate mai mare.
- *Chimioterapia prin artera hepatică minimalizează toxicitatea sistemică, dar nu ameliorează supravieţuirea.* Se indică pentru tumori inoperabile, dar are numeroase limite.

Tratamentul paliativ pentru carcinomul hepatocelular: Chimioterapia sistemică nu a înregistrat rezultate scontate în cancerul hepatic inoperabil, posibil şi datorită rezistenţei multidrog native determinate genetic a acestei neoplazii. Chimioterapia este uzual utilizată pentru paliaţia bolii nerezecabile, iar în cazul tumorilor diseminate *reprezintă principala opţiune de tratament la pacienţii cu status bun de performanţă*.

În cadrul chimioterapiei sistemice se utilizează- ***Doxorubicină, 5-Fluorouracil, Cisplatin, Etoposid, Irinotecan***. Chimioterapia sistemică nu este recomandată de rutină în cazul hepatocarcinoamelor nerezecabile sau metastatice.

Chemoembolizarea transarterială hepatică pentru carcinomul hepatocelular. Datorită particularităţilor de vascularizaţie, tumorile hepatice (primitive şi secundare) sunt candidate la proceduri de embolizare ± chimioterapie regională (transarterial).

- *Embolizarea arterei hepatice* s-a dezvoltat ca o alternativă la ligaturarea arterială intraoperatorie. Substanţa de embolizare (amidon, polivinil alcool, ulei iodat, Gelfoam, Spherex, colagen) se va administra, eventual în mod repetat, prin cateterizarea sub ghidaj fluoroscopic a arterei femurale până la artera hepatică şi selectiv ramurile ce irigă tumora), cât mai aproape de periferia teritoriului irigat. Complicaţiile embolizării transarteriale sunt importante:
  - febră,
  - durere abdominală,
  - anorexie,
  - toxicitate hepatobiliară (abces hepatic, insuficienţă hepatică),
  - ulceraţii ale stomacului şi duodenului,
  - creşterea ascitei
  - cre*şterea tranzitorie a transaminazelor,*
  - *spasmul arterei cistice şi colecistită*.
- *Chemoembolizarea transarterială hepatică* este un tratament activ pentru pacienţii ce nu pot beneficia de tratamentul chirurgical curativ, dar care prezintă încă o funcţie hepatică bună (Child – Pugh A), sunt asimptomatici, au un status de performanţă ECOG/OMS 0-2), fără hipertensiune portală sau tromboză portală, fără insuficienţă renală sau metastaze extrahepatice.
- *Imunoterapia*. Interferonul a demonstrat o oarecare eficacitate în prevenţia carcinomului hepatocelular la pacienţii infectaţi cu virusurile hepatitei B sau C, chiar în stadiul de ciroză. Interferonul-α reduce leziunile hepatice şi progresia spre ciroză în 10 – 30 % dintre pacienţii cu hepatită cronică B. În asociere cu chimioterapia, Interferonul-α pare să crească răspunsul tumoral, dar nu ameliorează supravieţuirea.
- *Terapii moleculare* pentru carcinomul hepatocelular.
  - Inhibitorii *de receptori ai factorului de creştere epidermal (EGFR). Hepatocitele (atât normale, cât şi maligne) prezintă capacitate de regenerare, prin intermediul a numeroşi factori de creştere, inclusiv factorul de creştere epidermal (EGF) şi factorul de transformare alfa (TGF-α).*
  - *Administrarea de Cetuximab în monoterapie a demonstrat un bun profil de siguranţă, dar cu răspuns slab tumoral şi efect minim asupra supravieţuirii. Genistein, un inhibitor specific de tirozin-kinază prezintă activitate în celulele de hepatocarcinom uman, ceea ce sugerează un rol în tratamentul acestei boli.*

- *Agenţii antiangiogenetici.* Carcinomul hepatocelular este o tumoră malignă bogat vascularizată asociată cu nivele crescute de factor de creştere endotelial (VEGF) şi fibroblastic.

- Thalidomida determină, singură sau în asociaţie cu chimioterapia (Doxorubicină, Gemcitabină) o rată de răspuns de 5 % în carcinomul hepatic. Deoarece toxicitatea Thalidomidei este minimă, cu excepţia neuropatiei periferice, aceasta pare o opţiune atractivă în formele avansate de cancer hepatic.
- Sorafenib, inhibitor al receptorului VEGF apare astfel ca primul agent molecular testat riguros care determină un beneficiu de supravieţuire la pacienţii cu carcinomului hepatic avansat. Asociaţia Sorafenib plus Doxorubicină determină de asemenea rezultate încurajatoare.
- Bevacizumab, inhibitor de VEGF. Pravastatin (inhibitor de HMG – CoA reductază) prezintă activitate citostatică pe celulele canceroase, demonstrând (în asociere cu embolizarea transarterială) un beneficiu de supravieţuire.

Strategia terapeutică în funcţie de clasificarea TNM	
Stadiul I	• rezecţia hepatică şi injectarea percutană de etanol sunt posibilităţi terapeutice cu rezultate comparabile asupra supravieţuirii pe termen lung. Date recente sugerează că hepatocarcinoamele de mici dimensiuni rezecate, chiar cele apărute în contextul cirozei, pot prezenta supravieţuiri la 5 ani de peste 70%. • transplantul hepatic – este o metodă curativă.
Stadiul II	• tratamentul este similar cu cel din stadiul I. • modalităţile terapeutice sunt mai puţin bine precizate, deoarece prognosticul este nefavorabil, dar transplantul hepatic pare superior rezecţiei (40 – 60 % vs. 20 – 40 %). • rezultatele pot fi semnificativ ameliorate prin utilizarea chimioterapiei intra-arteriale hepatice. Supravieţuirea pe termen lung se situează între 40 – 65 %.
Stadiul III	Terapia primară constă în chimioterapiei intra-arteriale hepatice, cu sau fără embolizare. La pacienţi selecţionaţi, opţiunile terapeutice standard pot include: • ablaţia cu radiofrecvenţă, criochirurgia, injectarea percutană de etanol • transplantul hepatic – potenţial curativ la anumiţi pacienţi selecţionaţi cu boală localizată, nerezecabilă, particular la pacienţii cu hepatom fibrolamelar. • chimioterapia regională (administrare intraarterială hepatică pe calea unui porth subcutan cu pompă implantabilă); poate fi asociată cu radioterapia externă. • chimioterapia sistemică – au fost comunicate remisiuni durabile, dar nu a demonstrat un beneficiu de supravieţuire concludent. • chirurgia asociată cu chimioterapia intrahepatică şi radioterapia cu hipertermie/radiosensibilizatori – studii clinice, mai ales în tumorile mari, multifocale.

Stadiul IV	Nu există standarde de tratament! • Tratament simptomatic; • Chimioterapia – beneficiu minim; • Studii clinice cu noi agenţi biologici.

Screeningul şi profilaxia carcinomului hepatocelular. Profilaxia carcinomului hepatocelular include:

- vaccinarea contra virusului hepatitei B. Primară – 3 injecţii la fiecare lună – lunar 3 luni, de repetat peste un an şi la fiecare 5 ani.
- tratament antiviral al hepatitelor virale C;
- tratamentul cu Interferon o dată ce s-a constituit ciroza – scade semnificativ riscul dezvoltării cancerului hepatic în ciroză hepatică post-virală C (nu şi cea de etiologie virală B);
- interzicerea consumului de alcool, mai ales la persoanele infectate cu virus B şi C.

Screeningul carcinomului hepatocelular reprezintă fără îndoială o etapă de bază în managementul acestei afecţuni.

Diagnosticul clinic în stadii tardive, dificultăţile terapeutice legate de asocierea cu hepatopatiile cronice, terapiile relativ ineficiente în stadiile avansate impun elaborarea unor măsuri de depistare precoce, screeningul în populaţia cu risc crescut. Peste 90% din cazurile de cancer hepatic apar în contextul unui factor de risc cunoscut. În acest context este evident că screeningul este recomandat în grupele de risc.

Grupele țintă pentru efectuarea screeningul HCC
• ciroza hepatică (stadiul Child-Pugh A/B, stadiul Child-Pugh C în aşteptare pentru transplant hepatic);
• infecțiile virale cu virusul hepatitei B și C (pacienţi non-cirotici, cu infecţie cu virusul hepatitei B active sau istoric familial de cancer hepatic, pacienţi non-cirotici cu infecţie cu virusul hepatitei C şi fibroză hepatică avansată F3 – F4);
• consumul cronic de alcool; • cauze rare de ciroză hepatică (hemocromatoză ereditară, boala Wilson, deficitul de α1-antritripsină, hepatita autoimună. • cauze de insulino – rezistență (diabetul zaharat, obezitatea).

Termeni şi intervaluri de supraveghere. Testele care se pot folosi pentru supravegerea cancerului hepatic includ:

- teste serologice (α-fetoproteina, α1-fucozidaza, proteina Golgi 73, factorul de creştere al hepatocitelor, factorul de creştere a endoteliului vascular, midkina serică)
- examinările imagistice (ecografia abdominală**).** Atât ghidurile naţionale cât şi cele internaţionale au indicat imagistica, ca fiind metoda de elecţie în screeningul cancerului hepatic.

Supravegherea trebuie realizată folosind ecografia abdominală la un interval de 6 – 12 luni (asociate sau nu cu determinarea α-fetoproteinei serice), pentru detectarea precoce a cancerului hepatic. Intervalul de supraveghere ideal pentru pacienţii cu cancer hepatic ar trebui stabilit în funcţie de două caracteristici principale: rata de creştere tumorală până la limita de detectare şi incidenţa tumorii în populaţia ţintă. Intervalele de supraveghere raportate variază de la 3 la 12 luni (ghidurile actuale – 6 luni).

Bibliografie

1. Ferlay J, Parkin DM, Curado MP, et al. Cancer incidence in five continents, volumes I to X: IARC CANCERBase No. 10. 2014. [Internet]. Available at: http://ci5.iarc.fr. Accessed 25 Nov 2014.
2. Dodson RM, Weiss MJ, Cosgrove D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: management options and emerging therapies. J Am Coll Surg. 2013;217(4):736-750. e4.
3. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. Semin Liver Dis. 2004;24(2):115-125.
4. Poultsides GA, Zhu AX, Choti MA, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma. Surg Clin North Am. 2010;90(4):817-837.
5. Gores GJ. Cholangiocarcinoma: current concepts and insights. Hepatology. 2003;37(5):961-969
6. Ferlay J, Parkin DM, Curado MP, et al. Cancer incidence in five continents, volumes I to X: IARC CANCERBase No. 10. 2014. [Internet]. Available at: http://ci5.iarc.fr. Accessed 25 Nov 2014.
7. Dodson RM, Weiss MJ, Cosgrove D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: management options and emerging therapies. J Am Coll Surg. 2013;217(4):736-750. e4.
8. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. Semin Liver Dis. 2004;24(2):115-125.
9. Poultsides GA, Zhu AX, Choti MA, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma. Surg Clin North Am. 2010;90(4):817-837.
10. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. Gut. 2012;61(12):1657-1669.
11. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: current knowledge and new developments. Gut Liver. 2017;11(1):13-26.
12. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. Nat Rev Cancer. 2006;6(9):674-687.
13. Zhang H, Yang T, Wu M, Shen F. Intrahepatic cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management. Cancer Lett. 2016;379(2):198-205.
14. Kirstein MM, Vogel A. Epidemiology and risk factors of cholangiocarcinoma. Visc Med. 2016;32(6):395-400.
15. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. Hepatology. 2011; 54(1):173-184.

16. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology. 2007; 132(7):2557-2576

17. Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. Oncology. 2002;62(suppl 1):8-17.

18. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. Hepatology. 2000;31(3):777-782.

19. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. Gastroenterology. 2004;127(5):1372-1380.

20. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. Gastroenterology. 2004;127(5 suppl 1):S27-S34.

21. Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: epidemiology, etiology, and carcinogenesis. J Carcinog. 2017;16:1

22. Balogh J, Victor D 3rd, Asham EH, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. J Hepatocell Carcinoma. 2016;3:41-53

23. Binesh, F., Akhavan, A., Kargar, S., & Navabii, H. (2012). Primary liposarcoma of liver: a rare case and literature review. BMJ case reports, 2012, bcr0120125711. doi:10.1136/bcr-01-2012-5711

24. Yu, L. & Yang, S.J. Pathol. Oncol. Res. (2018). https://doi.org/10.1007/s12253-018-0483-8

25. Tamang, T. G., Shuster, M., & Chandra, A. B. (2016). Primary Hepatic Osteosarcoma: A Rare Cause of Primary Liver Tumor. Clinical medicine insights. Case reports, 9, 31–33. doi:10.4137/CCRep.S38384

26. Popescu I, Sîrbu-Boeţi Mirela-Patricia. Carcinomul hepatocelular În Popescu I, editor. Tratat de chirurgie, Vol. IX (partea II), Bucureşti: Ed. Academiei Române; 2009. p. 689-719.

27. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB et al. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. World J Gastroenterol. 2008; 14(27): 4300–4308.

28. Di Bisceglie AM. Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol. 2002; 13(9Pt2): S169 –S171

29. Kurogi, M., Nakashima,O., Miyaaki, H., Fujimoto, M., Kojiro, M.:Clinicopathological study of scirrhous hepatocellular carcinoma. J. Gastroenterol.Hepatol. 2006; 21: 1470 – 1477.

30. Natsuizaka M, Omura T, Akaike T, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. J Gastroenterol Hepatol. 2005;20(11):1781–1787. [PubMed] [Google Scholar]

31. Uchino K, Tateishi R, Shiina S, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. Cancer. 2011;117(19):4475–4483. [PubMed] [Google Scholar]

5.3. CANCERUL ZONEI PANCREATODUODENALE (ZPD)

Corobcean Nadejda, Ostahi Nadia, Ghidirim Nicolae, Șchiopu Victor, Antoci Lilian

Introducere, prezentare generală: ZPD înmănunchiază următoarele organe şi structuri: pancreasul, duodenul, căile biliare extrahepatice şi papila Vater.

Dintre toate tumorile maligne ale ZPD 90% revin pancreasului exocrin şi au originea în acinus sau acinii ducturilor pancreatici. Acest cancer nu dispune de particularităţi epidemiologo-geografice şi doar în SUA populaţia de culoare face un cancer al ZPD de 2-3 ori mai frecvent decât restul populaţiei. Incidenţa cancerului ZPD în Moldova nu depăşeşte 4-5 la 100000 populaţie.

Luând în considerație faptul că cel pancreatic constituie majoritatea cazurilor de cancer al ZPD ne vom axa pe descrierea în fond al acestui cancer, uneori, vom relata și celelalte localizări datorită faptului că au o evoluție și manifestare clinică comună ceea ce necesită și un tratament chirurgical, radioterapic și chimioterapic după aceleași scheme.

Cancerul de pancreas este una dintre cele mai agresive tumori maligne, considerată boală cu evoluție fatală, cu cea mai mică rată de supraviețuire la distanță (sub 5% la 5 ani), la care rata incidenței este aproape egală cu rata deceselor. Chirurgia este singura opțiune pentru supraviețuire pe termen lung. În pofida progreselor în diagnosticul imagistic, stadializare, terapia adjuvantă, chirurgia agresivă și terapia neoadjuvantă, prognosticul acestui tip de cancer nu s-a îmbunătățit în ultimii 20 de ani, deoarece la momentul stabilirii diagnosticului, peste 80% dintre pacienți prezintă boală avansată și doar 20% dintre ei sunt candidați pentru pancreatectomii. Mai mult decât atât, prognosticul cancerului pancreatic este nefavorabil chiar și la cei cu boală potențial rezecabilă (1, 2, 10).

Topografia anatomică

Pancreasul este un organ parenchimatos, situat retroperitoneal profund în etajul superior al abdomenului, alungit în sens transversal cu direcție ușor ascendentă, aderând la peretele abdominal posterior cu ajutorul fasciei retroduodenopancreatică Treitz. Proiecția pancreasului în cadrul organocomplexului este prezentată în figura 1.

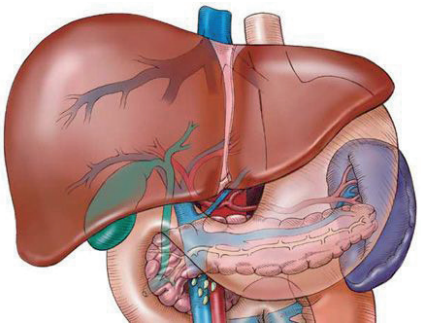


Fig.1. *Pancreasul – proiecție organocomplexă*

Topografic este plasat anterior de vertebrele L1 și L2; posterior de stomac, între potcoava duodenului, dispusă circumferențial în jurul extremității sale drepte (capul pancreasului), și splină, în vecinatatea căreia ajunge extremitatea stângă (coada). Dimensiunile sale variază în funcție de sex, fiind mai voluminos la bărbați, sau vârsta, după 50 de ani acestea diminuând progresiv. Lungimea variază între 15 și 20 cm, iar

lățimea maximă este la nivelul extremității sale drepte, unde masoară 4-5 cm. În timpul activității, culoarea pancreasului devine roșie, ea fiind roz-cenușie în mod normal. Consistența relativ fermă, dar elasticitatea determină amprentele organelor învecinate.

Sintopia pancreasului în plan frontal și sagital este prezentată în figurile 2 și 3, respectiv.

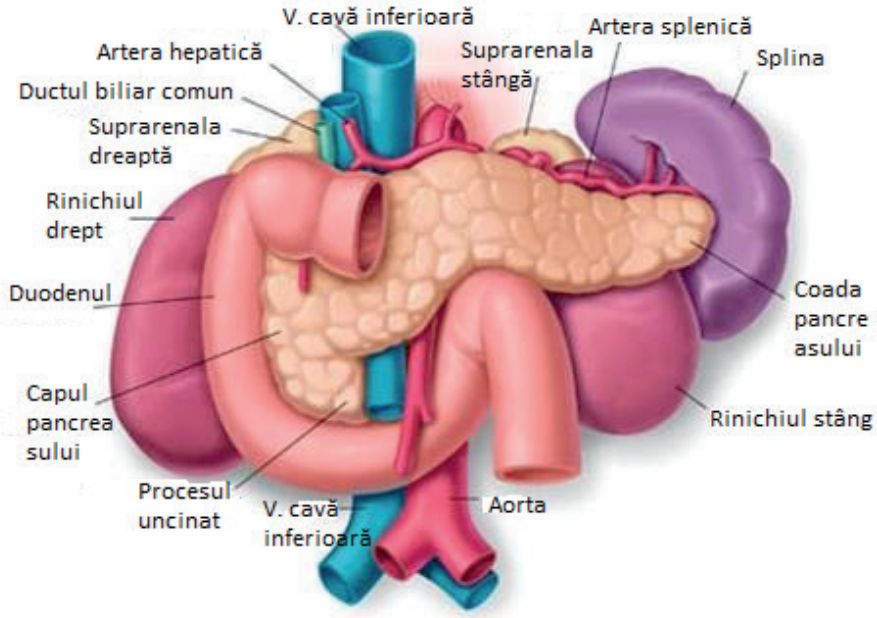


Fig.2. *Relațiile pancreasului cu organele și țesuturile adiacente*

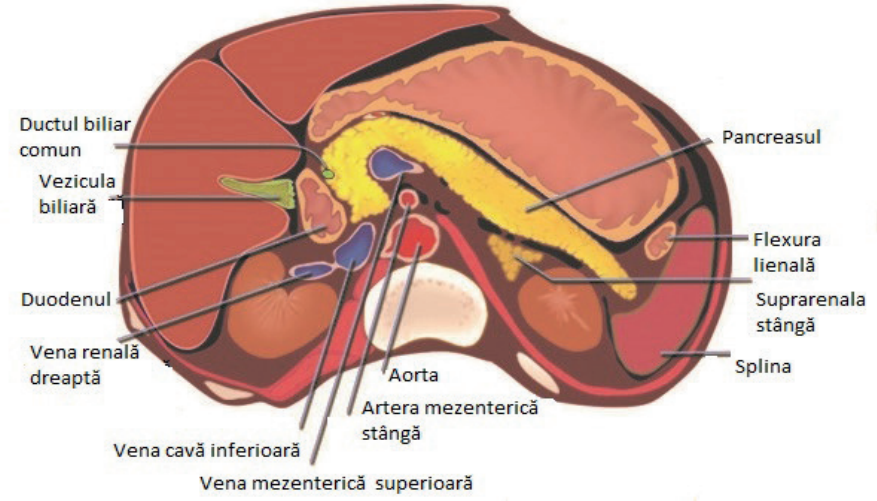


Fig.3. *Pancreasul – sintopie plan transversal*

Conexiunea cu duodenul, intermediată de canalele pancreatice excretoare, peritoneul, vasele și nervii, contribuie la fixarea organului în această poziție. *Vezi fig. 4.*

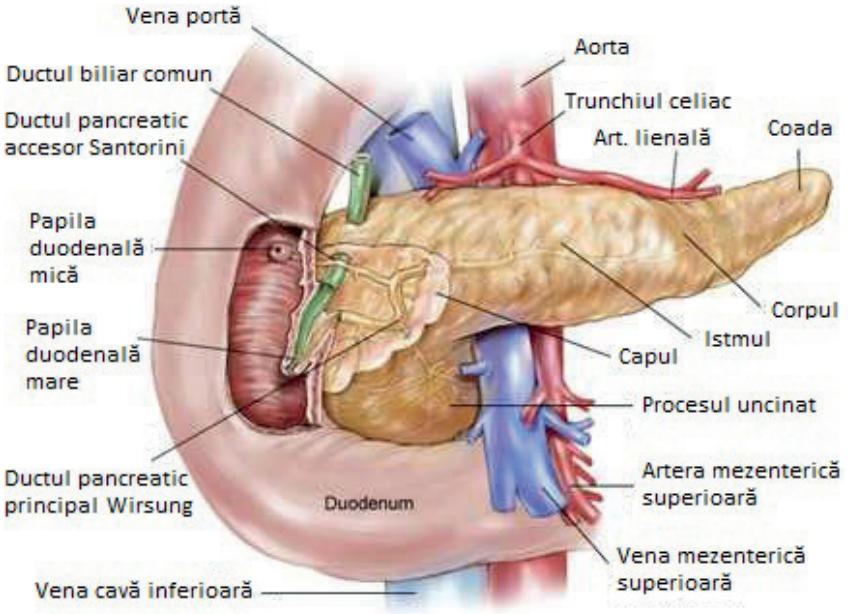


Fig.4. *Pancreasul în conexiune cu ducturile pancreatice și vasele magistrale*

Extremitatea dreaptă răspunde epigastrului și este reprezentată de **regiunea cefalică**, mai voluminoasă, sau **capul** pancreasului, care se continuă cu corpul, orientat oblic în sus și către stânga, prin intermediul colului. Corpul se prelungește cu **coada** pancreasului pâna în vecinătatea pedicululuui splenic, nivel la care se proiectează în hipocondrul stâng. *Vezi fig. 5.*

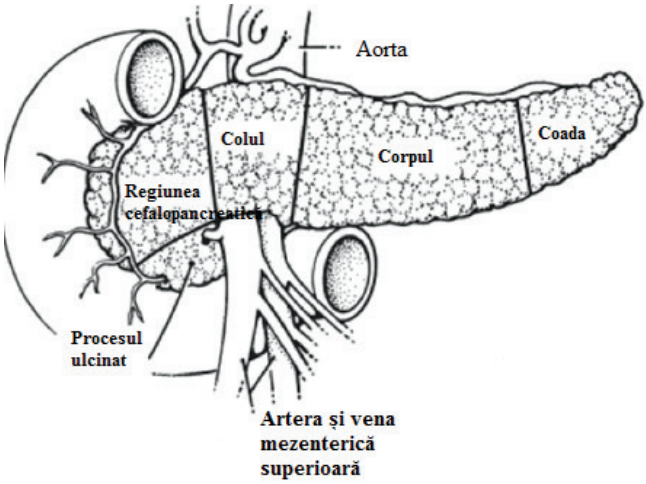


Fig.5. *Regiunile pancreasului*

Canalul Wirsung traverseaza glanda de la coadă spre cap, pastrând distanțe egale între marginile superioară și inferioară pe tot traiectul sau, mai aproape insa de fata posterioară. La nivelul capului, se incurbeaza catre inferior, posterior si la dreapta pentru a se alătura ductului coledoc, impreuna cu care perforeaza tunicile peretelui duodenului descendent, deschizandu-se in ampula hepatopancreatica a lui Vater, ce proemină pe suprafața interioară sub forma papilei duodenale mari. In portiunea terminala, inainte de a se deschide in ampula, canalul pancreatic prezinta un sfincter format din condensarea fibrelor musclare netede de la acest nivel. Din locul unde canalul Wirsung se incurbeaza inferior, se desprinde canalul Santorini, care va strabate capul pancreasului, indreptandu-se catre duoden, unde se deschide la nivelul papilei duodenale mici, situata cu aproximativ 3 cm deasupra papilei mari. Calibrul canalului accesor se diminueaza pe masura ce ajunge la duoden, dilatandu-se insa, cand canalul prinicpal este obstruat, pentru a asigura descarcarea sucului pancreatic in duoden. Vezi fig. 6.

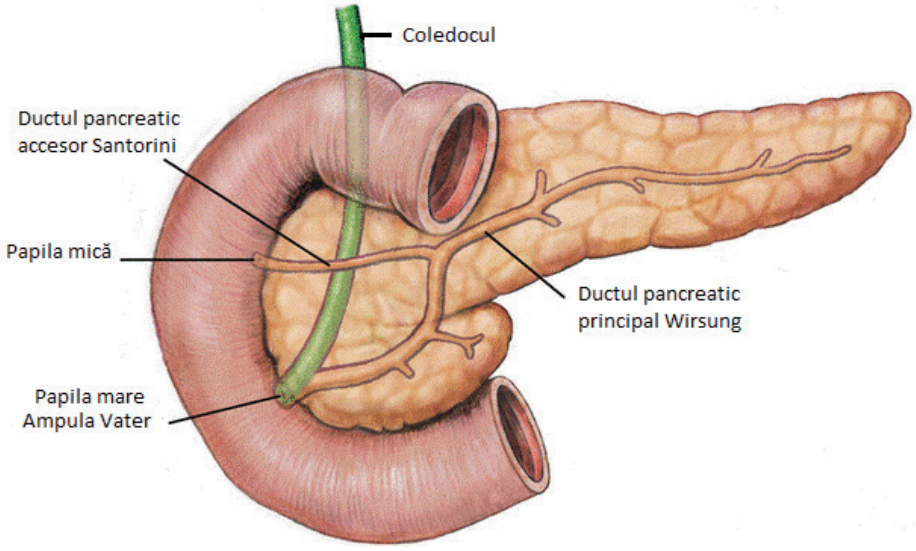


Fig.6. *Ducturile pancreatice principal și accesor*

Structura pancreasului

Periferia glandei este constituita dintr-o ***capsula conjunctivă***, subtire, mai putin dezvoltata, care se prelungeste in interiorul organului printr-o retea de *septe conjunctivo-vasculare*, de asemenea slab dezvoltate, organizate sub forma unei strome, care delimiteaza incomplet *lobii si lobulii pancreatici.*

Pancreasul exocrin constituie 97-99% din volumul glandei și este reprezentat de ***acinii pancreatici***. Acinii au forma sferica sau ovoidala, iar in structura lor se gasesc celule sero-zimogene. Acestea sunt dispuse pe o membrana bazala, iar la polul lor apical prezinta granule de zimogen. In interiorul acinilor se gasesc ***celule centro-acinoase***, ce constituie segmentul incipient al ***canalelor intercalare***, care se unesc formand ***canalele colectoare***, de nivel ***interlobular*** si apoi ***interlobar.*** Acestea din urma conflueaza rezultand ***ductele pancreatice*** principal Wirsung și accesor Santorini.

Pancreasul endocrin este reprezentat de o multime de buchete celulare, dispersate difuz in tesutul exocrin, denumite ***insule Langerhans***. Acestea constituie doar 1-3% din volumul pancreasului si sunt mai numeroase la nivelul cozii. In medie se gasesc in jur de 1 milion de insule Langerhans, cu limite minime si maxime de 200.000 si respectiv 2.000.000. Sunt formate din cordoane celulare conectate intre ele prin capilare, iar catre periferie, sunt inconjurate de o retea reticulo-capilara. Fiecare insula este alcatuita din aproximativ 200 de celule, mai importante deosebindu-se celulele A, secretoare de glucagon si celulele B, secretoare de insulina. *Vezi fig. 7.*

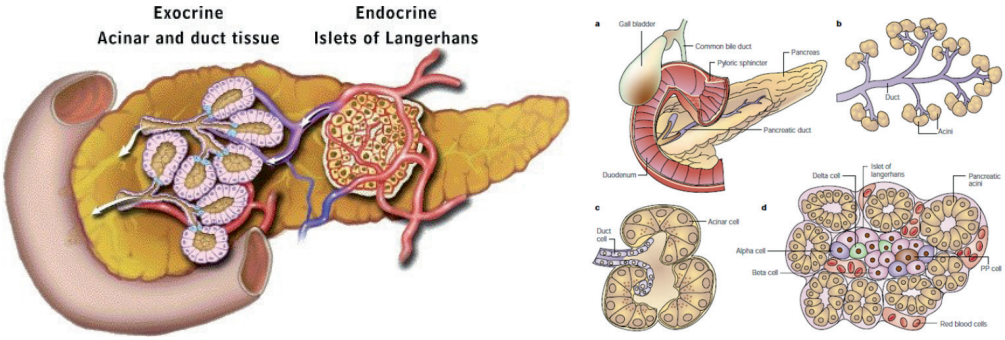


Fig.7

Vascularizația si inervația pancreasului

Vascularizatia arteriala este asigurata de ***trunchiul celiac***, de la care pancreasul primeste ramuri prin artera hepatica comuna si artera splenica, si de la ***artera mezenterica superioara***. Arterele pancreaticoduodenale asigură vascularizarea capului pancreasului, iar corpul și coada pancreasului sunt vascularizate din artera splenică. *Vezi fig. 8.*

Arterele pancreaticoduodenale superioare sunt ramuri ale arterei gastroduodenale, care se desprinde din artera hepatica comuna și descinde pe fata anterioara a capului pancreasului, iar la nivelul flexurii inferioare a duodenului trece pe sub marginea inferioara a capului pancreasului, anastomozandu-se cu ramul anterior din artera pancreaticoduodenala inferioara, pentru a constitui *arcada pancreaticoduodenala anterioara*. Din concavitatea acesteia pleaca ramuri pancreatice spre capul pancreasului, iar din convexitate, ramuri duodenale spre duoden. Arterele pancreaticoduodenale posterioare se desprind

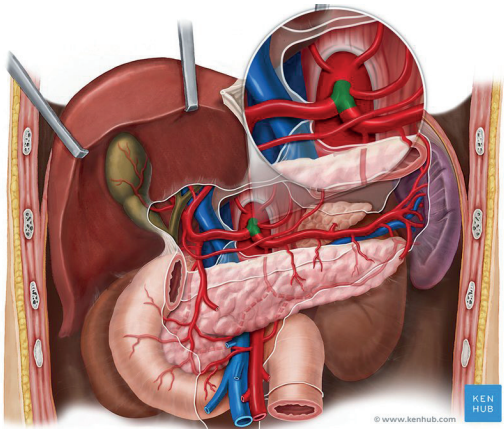


Fig.8

din artera gastroduodenala posterior de duodenul superior, anastomozandu-se cu ramul posterior din artera pancreaticoduodenala inferioara, alcătuind *arcada posterioară* a capului pancreasului, din care pleaca ramuri pancreatice si duodenale.

Arterele pancreaticoduodenale inferioare (anterioara si posterioara) derivă din artera mezenterica superioara, din portiunea retropancreatica a acesteia sau de la nivelul marginii inferioare a corpului pancreatic și participa la formarea arcadelor vasculare ale capului pancreasului, prin anastomoza cu arterele pancreaticoduodenale superioare omonime, descrise mai sus.

Artera pancreatica dorsală se desprinde din artera splenica, aproape de emergenta din trunchiul celiac. Descinde pe fata posterioara a corpului pancreasului, dând **ramuri colaterale mici** pentru fata posterioara a glandei. Ulterior se termină cu trei ramuri: **două drepte**: una ascensioneaza anterior de capul pancreasului, anastomozând cu *arcada anterioara* sau direct cu artera gastroduodenala, si alta, patrunde in procesul uncinat, unde anastomozeaza cu *arcada posterioara*; și **o ramură stângă**, numită **artera pancreatica inferioara**.

Artera pancreatica inferioara este orientată spre marginea inferioara a corpului pancreatic, pozitionată posterior pana la nivelul cozii pancreasului, unde se anastomozează cu artera caudală. Pe traiectul său, emite numeroase **ramuri spre corpul si coada pancreasului** si se anastomozeaza prin intermediul acestora cu alte ramuri pancreatice, provenite in special din artera splenica. Poate descinde din artera hepatica comuna, direct din trunchiul celiac sau din artera mezenterica superioara.

Artera pancreatica mare se distribuie portiunii stangi a corpului pancreasului si are calibrul mai mare comparativ cu artera splenica, din care ia nastere la nivelul unde cele doua treimi drepte ale pancreasului se unesc cu treimea stanga. Artera pancreatica mare are un traiect descendent pe fata posterioara a corpului, unde la jumatatea distantei dintre marginea superioara si cea inferioara a pancreasului **se trifurca in ramurile** *dreapta*, *mijlocie* si *stanga*, care se vor anastomoza cu artera pancreatica inferioara.

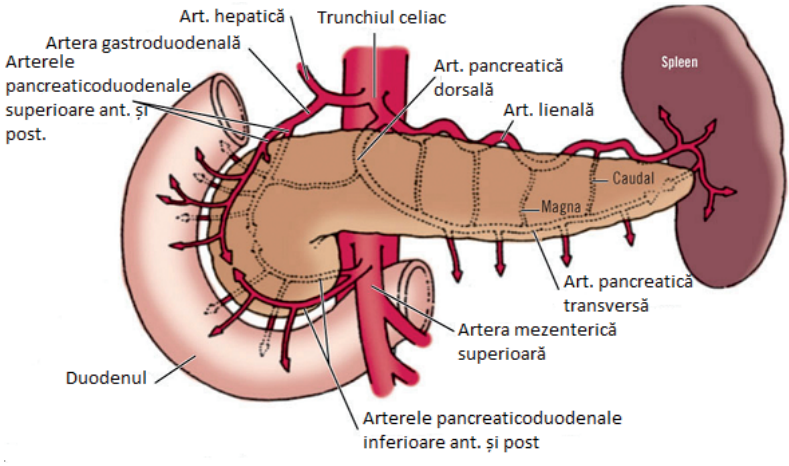


Fig.9. *Arterele pancreasului*

Artera cozii pancreasului provine dintr-o ramura terminala a arterei splenice, de la nivelul hilului splinei. Avand un traiect recurent, patrunde in coada pancreasului si se indreapta catre marginea inferioara unde se anastomozeaza cu artera pancreatica inferioara. *Vezi figura 9.*

Arterele care patrund in interiorul glandei se vor ramifica la nivelul septurilor conjunctivo-vasculare in *ramuri interlobare*, din care ulterior vor pleca *ramuri intralobulare*, ce vor traversa tesutul conjunctiv dintre acini, dand nastere **arteriolelor** si **retelei capilare periacinare**. De asemenea, din sistemul arterial intrapancreatic, se desprind si ramuri arteriolare destinate **retelei capilare a peretelui ductelor excretorii.** In insulele Langerhans patrund cate una sau doua arteriole, din care se vor forma **capilare de calibrul mai mare** decat in restul glandei, acestea favorizand trecerea in sange a hormonilor pancreatici.

Venele pancreasului se aduna in retele paralele si comparabile cu cele formate de artere, avand in general aceeasi dispozitie cu cele pe care le acompaniaza.

Din *arcada venoasa anterioara a capului pancreatic*, sangele este drenat in **vena pancreaticoduodenala inferioara**, tributara **venei mezenterice superioare**, iar din *arcada venoasa posterioara a capului pancreatic*, sangele va fi colectat de **vena porta** si artera pancreaticoduodenala inferioara, realizandu-se astfel o legatura coletarala intre venele porta si mezenterica superioara. Din *arcadele venoase ale corpului pancreasului*, sangele ajunge in **vena gastroepiploica stanga**, care se varsa in **vena mezenterica superioara**, dupa ce primeste ca afluent vena colica dreapta.

Venele pancreatice dreneaza sângele de la nivelul corpului și cozii pancreasului in vena splenica, iar uneori pot constitui arcada venoasa marginala superioara. *Vezi fig. 10.*

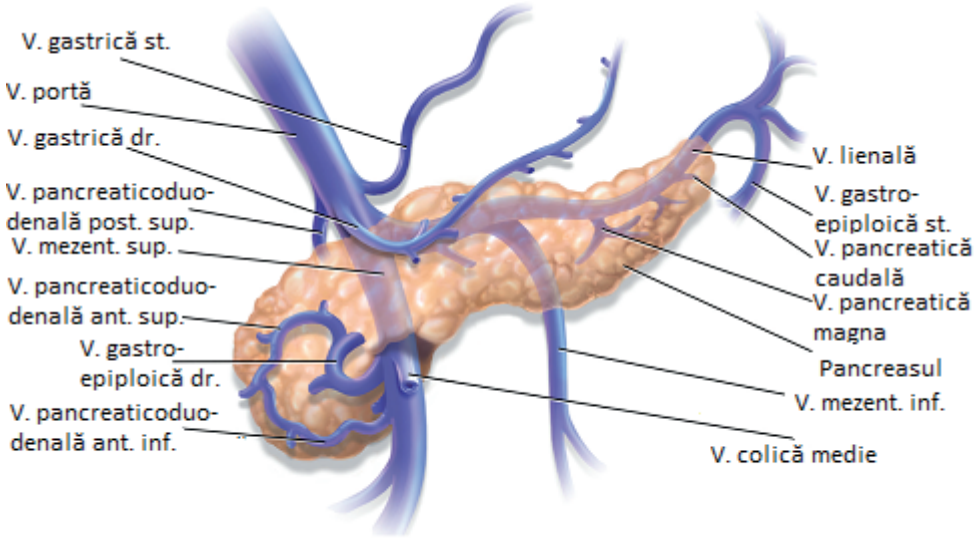


Fig.10. *Drenajul venos al pancreasului*

Circulatia limfatica ia nastere la nivelul septurilor interlobulare, unde vasele se organizeaza sub forma *retelei limfatice perilobulare*, din care se desprind *colectoare de calibru crescator* ce vor constitui *vasele aferente ale ganglionilor* pancreaticolienali, mezenterici superiori, uneori pilorici si in final, celiaci. Intre limfaticele pancreasului si ganglionii hepatici, gastrici stangi sau alte grupe ganglionare invecinate se stabilesc legaturi ce determina ca regiunea pancreatica sa fie o zona de convergenta a marilor curente limfatice, pancreasul fiind relativ frecvent sediul metastazelor in unele afectiuni canceroase. *Vezi fig. 11.*

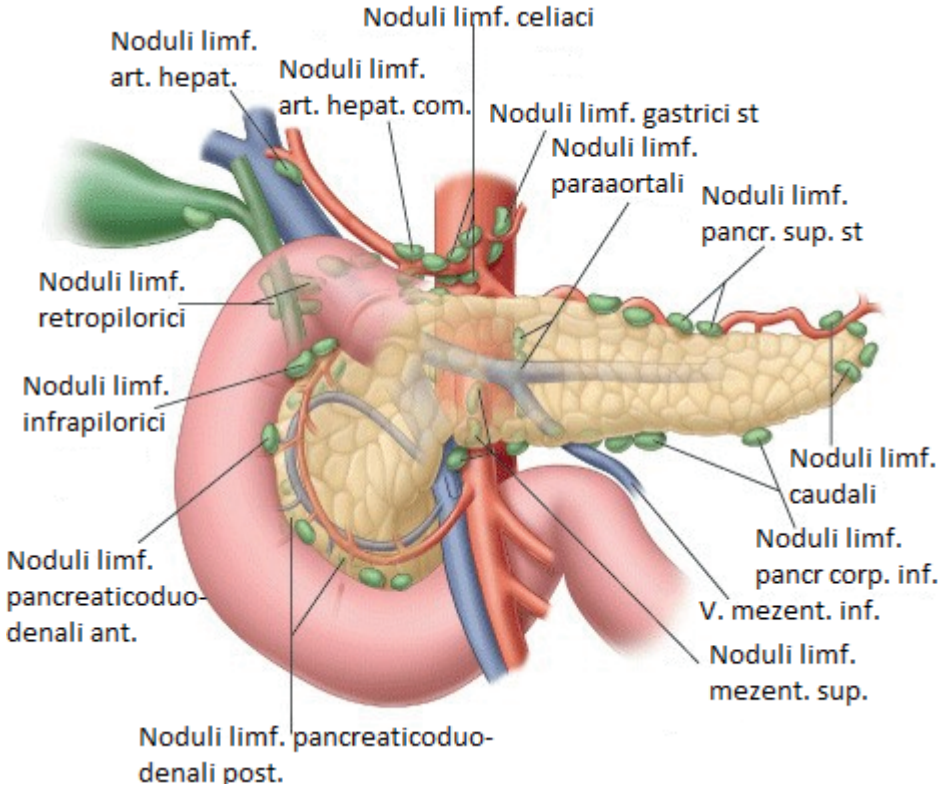


Fig.11

Suprafața anterioară a capului pancreatic drenează limfa pe 3 căi: *calea superioară* drenează în limfonodulii arterei hepatice commune; *calea mijlocie și calea inferioară* drenează limfa în limfonodulii arterei mezenterice superioare. Toate aceste 3 căi și drenarea limfei din ***procesul uncinat*** se termină în ganglionul limfatic celiaco-mezenteric drept superficial. ***Suprafața posterioară a capului pancreatic*** drenează în ganglionul limfatic celiaco-mezenteric drept profund. Ambii ganglioni celiaco-mezenterici drepți (superficial și profund) aderă între ei și contactează cu plexul nervos al capului pancreatic, iar de la acest nivel limfa drenează în limfonodulii interaortico-venoși, localizați la nivelul unghiului venos dintre vena cava inferioară și vena renală stângă, iar de aici limfa drenează în spațiul retroaortic.

Corpul și coada pancreasului drenează limfa pe 2 căi: în limfonodulii arterei lienale și arterei pancreatică inferioară, ambele căi terminându-se în ganglionul limfatic celiaco-mezenteric stâng, de unde limfa drenează ulterior în limfonodulii latero-aortici stângi, plasați la nivelul venei renale stângi, după care în spațiul retroaortic.

Inervatia pancreasului este asigurata de **plexul celiac**, de la care ajung *fibre simpatice* si *parasimpatice* prin intermediul ***plexurilor periarterial splenic, hepatic, mezenteric superior***. De asemenea, pe calea **trunchiului vagal** ajung *fibre parasimpatice* pentru toate segmentele pancreasului. Fibrele parasimpatice actioneaza asupra acinilor glandulari si insulelor pancreatice cu un *efect excitosecretor*, iar fibrele simpatice sunt responsabile de *inervatia vasomotorie*. *Terminatiile nervoase libere si corpusculi Vater-Pacini* se gasesc in tesutul conjunctiv al pancreasului, ceea ce include si capsula acestuia, conferindu-i astfel atributii de zona reflexogena. In general, afectiunile pancreasului sunt insotite de ***durere severa*****,** datorita abundentei receptorilor de la acest nivel. **Nervii splanhnici** conduc sensibilitatea dureroasa catre ***ganglionii simpatico-toracici lateroverteberali 6-11***, de unde prin ramuri comunicante stimulii durerosi ajung in nervii spinali toracici, care vor face sinapsa cu cel de-al doilea neuron in maduva spinarii. Existenta fibrelor senzitive, care urmeaza calea nervilor frenici, explica de ce durerile pot iradia in regiunile scapulare. *Vezi fig. 12.*

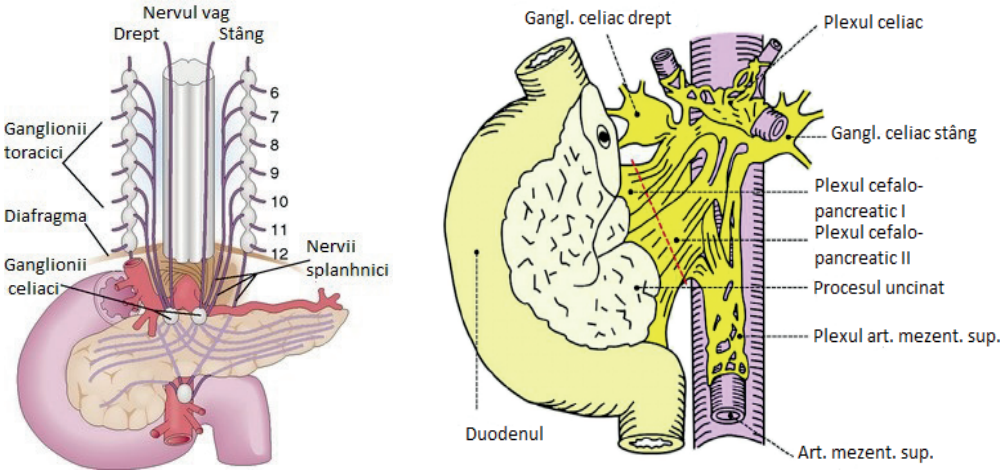


Fig.12. *Inervația pancreasului*

Fiziologia pancreasului. Pancreasul este constituit din două grupuri functional diferite de celule (exocrine și endocrine) cu rol vital în metabolism, iar cunoașterea fiziologiei pancreasului permite înțelegerea fiziopatologiei afecțiunilor pancreatice, inclusiv a tumorilor.

Pancreasul exocrin. Acinii și ductele pancreatice alcătuiesc o glandă digestivă fundamentală pentru procesele de digestie și absorbție. Sucul pancreatic, de la nivelul acinilor pancreatici, prin ductele pancreatice, ajunge în duoden, unde substanțele din compoziția sa vor participa la digestie. Secreția discontinuă a acestuia (circa 1-2 L/24h), este inițiată la 2-3 minute de la debutul digestiei, atinge punctul maxim dupa 2-3 ore

și ulterior ajunge la 0 în 7-8 ore. Debitul, tipul de evoluție și concentrația enzimatică a sucului pancreatic sunt influențate de natura alimentației. În stări de inaniție, carențiale, anorexice și avitaminoze scade semnificativ secreția, iar în supraalimentație – crește. *Componenta hidroelectrolitică* (apă, Kaliu, Natriu, Bicarbonat și Clor). Bicarbonatul imprimă alcalinitate sucului pancreatic, de pH = 8-8,5, ce contribuie la neutralizarea acidului gastric în duoden, asigurand în același timp un mediu optim pentru activarea enzimelor pancreatice digestive. *Componenta enzimatică* a sucului pancreatic exercită acțiune asupra proteinelor, lipidelor și glucidelor. Cantitatea de enzime pancreatice, secretată drept răspuns a ingestiei unui prânz, este cu aproximativ cu 90% în exces, în raport cu necesitatea efectuării unei digestii normale, iar simptomele de malabsorbție apar când secreția pancreatică este diminuată până la 10% sau mai puțin, prin valoarea normala.

Enzimele proteolitice sunt responsabile de hidrolizarea proteinelor pana la stadiul terminal de oligopeptide. Deoarece în condiții fiziologice, sucul pancreatic pur este inactiv față de substanțele proteice, este nevoie de ***enterokinaza*****,** eliberată de mucoasa duodenală, pentru a activa ***tripsina*****,** prin *degradarea tripsinogenului*, prin reacție autocatalitică favorizată de *ionii de calciu*. Tripsina continuă procesele de scindare a proteinelor, inițiate in etajul digestiv superior sub acțiunea sucului gastric, activitatea sa fiind mai efectivă daca substanțele proteice, ajunse în duoden, au fost supuse, acțiunii pepsinei în stomac. Tripsina, la rândul său, prin ruperea secvențiala a mai multor legături peptidice, activează *chimotripsinogenul* **-** precursorul inactiv al chimotripsinei, produs de celulele pancreatice glandulare. ***Chimotripsina*** are proprietatea de a coagula laptele, scindează proteinele alături de tripsină, împreună continuând procesul de digestie, chiar mai departe decat fiecare enzimă separat, fapt sugerat de sediul lor diferit de actiune. ***Carboxipeptidaza*** provine din activarea *precarboxipeptidazei*, de către tripsină, în prezența zincului. Aceasta scurteaza polipeptidele cu un aminoacid. ***Colagenaza*** activată de tripsină, scindează legăturile peptidice ale colagenului de la nivelul prolinei, hidroxiprolinei și glicinei. ***Elastaza*** rezultă din activarea *proelastazei* de catre tripsină și enterokinază. Aceasta enzima scindează legăturile peptidice la nivelul alaninei, serinei și glicinei. Deoarece enzimele proteolitice sunt secretate sub formă de precursori inactivi, care sunt activati numai în duoden, pancreasul este astfel protejat de autodigestie. De asemenea, țesutul glandular pancreatic are capacitatea de a neutraliza enzimele proprii prin intermediul unei antienzime, denumita **antitripsina**, ce previne exagerarea activării tripsinei la acest nivel. In același timp, antitripsina menține inactivitatea altor enzime proteolice, care pot fi activate de către tripsină. Antitripsina poate fi insuficientă în situaii patologice, când se acumulează suc pancreatic în cantități crescute datorită leziunilor grave sau canaliculelor panceratice obstructionate. Astfel, se activeaza secrețiile enzimatice, care vor digera pancreasul în doar cateva ore. **Amilaza pancreatică** este o enzimă glicolitică, activată la un pH de 6,5 - 7,2 în prezența clorului, poate digera, timp de 30 de minute, cantități de amidon mai mari de 20.000 ori decat greutatea sa. **Lipaza pancreatica** este cea mai activă enzima digestivă lipolitică. Activată în prezența ionilor de calciu și magneziu la un pH de 7 – 8, separă prin hidroliză acizii grași de glicerol. Sărurile biliare favorizează indirect activarea lipazei, datorita proprietății de emulsionare a grăsimilor, prin care se

mărește suprafața de contact dintre grăsimi și enzimă. In lipsa lipazei pancreatice apare steatoreea, grăsimile trecând nedigerate în materiile fecale. **Colesterolaza,** în prezența sărurilor biliare, descompune colesterolul alimentar esterificat in colesterol liber și acid gras, iar **Lecitinaza** acționează asupra fosfoaminolipidelor, pe care le scindează în glicerofosfat de colină și acizi grași.

Reglarea secretiei pancreasului exocrin este subordonată unui complex neurohormonal și se desfășoară în 3 faze:

Faza cefalică - reglarea secreției, predominant pe cale nervoasă, principalul stimul declanșator este reprezentat de deglutiție. Fibrele parasimpatice din nervul vag stimulează secretia, iar fibrele simpatice din nervul splanhnic au acțiune inhibitorie. Astfel, în urma vagotomiei, secreția nu mai are loc. Reglarea nervoasă la această etapă este potențată de componenta umorală – gastrina, secreția căreia este stimulată, de asemenea, pe cale vagală. Gastrina activează secreția acidă a stomacului care, odata ajunsă în duoden va intensifica secreția de suc pancreatic, concomitent cu necesitatea bicarbonatului pentru neutralizarea mediului acid.

Faza gastrică debutează cu distenzia peretelui gastric la pătrunderea alimentelor în stomac, fenomen care declanșează reflexul vago-vagal ce stimulează secreția sucului pancreatic bogat în enzime, menținută și intensificată ulterior prin stimularea eliberarii de gastrină. Efectul stimulator al gastrinei este păstrat și în condițiile vagotomiei, după distensia antrala, ceea ce demonstrează contribuția acestui hormon în reglarea secreției pancreatice.

Faza intestinala debutează din momentul evacuării gastrice, când chimul gastric acid ajunge în duoden și prin mecanism dublu: hormonal (principal) și nervos (secundar), stimulează secreția de suc pancreatic. La nivelul acestei etape se realizează circa 80% din răspunsul secretor enzimatic, corespunzător gradului de aciditate și compoziției chimului gastric. De asemenea, faza intestinală este responsabilă de menținerea descărcării enzimatice, pe măsură ce distensia stomacului diminuează. Când se pierde efectul de tamponare al alimentelor cu scăderea pH-ului duodenal la o valoare mai mică decât 4, se va elibera **secretina**, care va stimula secreția de suc pancreatic bogat în bicarbonat.

Pancreasului exocrin mai poate fi stimulat de următorii factori: **colecistochinina**, **peptidul eliberator de gastrină, bombezina, neurotensina sau polipeptidul vasoactiv intestinal** și inhibat de **polipeptidul pancreatic, peptidul YY, neuropeptidul Y sau somatostatina.**

Există o strânsă corelație funcțională între pancreasul exocrin și cel endocrin. Sângele ajunge în compartimentul exocrin dupa ce în prealabil a perfuzat insulele Langerhans, la nivelul carora se încarcă cu insulină și glucagon, care vor influența activitatea celulelor acinare și sinteza de enzime. **Insulina** stimulează secretia amilazei pancreatice, iar **glucagonul** exercită un efect inhibitor asupra răspunsului secretor exocrin.

Pancreasul endocrin își îndeplinește funcția prin intermediul **insulelor Langerhans**, răspandite în tot parenchimul glandei. In zona centrala a fiecărei insule

sunt dispuse **celulele secretoare de insulină**, ce reprezintă 60 - 80% din totalul celulelor endocrine, iar la periferie, se disting **celule secretoare de glucagon** (15-20%), **celule specializate în secreția de somatostatină** (5-10%), și **celule secretoare de polipeptid pancreatic** (15 - 20%).

Insulina, sintetizată prin intermediul proinsulinei, la nivelul celulelor B, este implicată în metabolismul glucidic, proteic și lipidic și acționează preponderent la nivelul ficatului, fibrei musculare și țesutului adipos. Stimulează captarea glucozei de celulele organismului, având efect hiporglicemiant și, în același timp, intensifică glicogeneza și inhibă gluconeogeneza. De asemenea, stimulează lipogeneza (obezitatea), are efect inhibitor asupra lipolizei si creste sinteza proteica. Insulinosecreția este stimulate de hiperglicemie și este proporțională cu glicemia, diminuându-se imediat ce valoarea acesteia se va normaliza. **Glucagonul**, secretat de celulele A, care intervine în echilibrul glicemic. Spre deosebire de insulină, acesta acționează în sens hiperglicemiant, stimulând glicogenoliza hepatică și gluconeogeneza. De asemenea, relaxează și dilată fibra musculara neteda, precum cea a stomacului, duodenului sau sfincterului Oddi, iar la nivelul tesutului adipos are efect lipolitic. Factorul principal de control si reglare a secreției de glucagon este nivelul glicemiei, a carei valoare scăzuta are efect glucagonosecretor. Pentru ambii hormoni, componenta umorală este completată de cea nervoasă în mecanismul de autoreglare. Simpaticul are rol stimulator, iar parasimpaticul - inhibitor, ambele tipuri de fibre vegetative fiind subordonate centrilor glicoreglatori hipotalamici.

Somatostatina, sitetizat de celulele D, are o durată de viață în sîngele circulant de aproximativ două minute. Secreția sa este stimulată atât de principalii nutrienți administrați oral sau intravenos, cât și de creșterea concentrațiilor de secretină sau pancreozimină, secretați sub influența alimentelor ingerate. In general, somatostatina are proprietăti inhibitorii asupra secreției de insulină, gastrină, secretină, peptidul vasoactiv intestinal, polipeptidul pancreatic, glucagonul. De asemenea, are efect inhibitor și asupra motilității intestinale, biliare și gastrice.

Polipeptidul pancreatic, secretat de celulele PP, localizate preponderent la nivelul capului pancreatic și procesului uncinat, inhibă secretța de bicarbonați, crește motilitatea gastrică și intestinală. Alimentele proteice, stimularea colinergică și hipoglicemia stimulează secreția de polipeptid pancreatic.

Etiopatogeneza cancerului ZPD

Probabil acest sediu de cancer prezintă mult mai necunoscute şi neclare cauze în aspectul etiopatogenezei decât în alte localizări. Totodată în literatura mondială sunt enumeraţi un şir de factori, unii dintre ei cancerigeni: benzpirenul în tabagism, N-nitrozometil (ureea), diferiţi coloranţi şi conservanţi (betanaftilamina, benzidina), alcoolismul cronic, regimul dietetic bogat în hidrocarburi aromatice, pancreatita cronică şi chiar diabetul zaharat.

Factori de risc ereditari

Aproximativ 5-10% dintre pacienții cu carcinom pancreatic au o predispoziție genetică la dezvoltarea bolii. Adenocarcinomul pancreatic prezintă mutații ale genei

KRAS2 în 80-95%; mutații, deleții sau hipermetilarea în gena CDKN2 în 85-98%; mutatii in gena p53 în 50% și deleții homozigote sau mutații in gena SMAD4 în 55%. Unele dintre aceste mutații pot fi găsite la precursorii cu risc crescut de cancer pancreatic. De exemplu, în pancreatita cronică, 30% dintre pacienți au mutații detectabile la p16 și 10% au mutații K-ras. Aproximativ 5-10% dintre indivizii cu PC au antecedente familiale ale bolii. Există două categorii de riscuri ereditare pentru cancerul de pancreas: sindroame cu predispoziție genetică asociate cancerului pancreatic și cancerul pancreatic familial (CPF) (1,3, 10).

Sindroame genetice asociate cancerului de pancreas și cancerul pancreatic familial, mutațiile genetice respective și riscurile pentru cancerul de pancreas sunt prezentate în Tab. 1

Tabelul 1. Sindroame cu predispoziție genetică pentru cancerul de pancreas și riscul pentru CP

Sindroame și gene mutante	Alte caracteristici	RR pentru CP	Risc/mediu/ viață pentru CP la 70 ani
Fără istoric familial		**1**	**0.5%**
Sindrom ereditar cancer ovarian și mamar HBOC(BRCA1)	**Predispoziție pentru cancerul mamar, ovarian, prostată**	**3**	**1.2%**
Sindrom ereditar cancer ovarian și mamar HBOC (BRCA2)	**Predispoziție pentru cancerul mamar, ovarian, prostată**	**3.5 to 10**	**2 to 5%**
Cancer pancreatic familial CPF + 1 rudă de gradul I afectată	**Adenocarcinomul pancreatic ductal la indivizii cu o rudă de gradul I afectată (frate, părinte sau copil)**	**4.6**	
Cancer pancreatic familial CPF + 2 rude de gradul I afectate (necunoscut)	**Adenocarcinomul pancreatic ductal la indivizii cu 2 rude de gradul I afectate**	**6.4**	
Sindromul Lynch II (genele de reparare ale nepotrivirii AND - MLH1, MSH2, MSH6)	**Predispoziție pentru cancerul colorectal, endometrial**	**8.6**	**3.7%**
Sindrom familial de melanom multiplu atipic FAMMM (CKDN2A)	**Predispoziție pentru melanom, nevi multipli, nevi atipici (displastici) (autosomal dominant)**	**13 to 36**	**10 to 19%**
PC Familial + 3 rude de gradul I afectate (necunoscut)	**Adenocarcinomul pancreatic ductal la indivizii cu 3 rude de gradul I afectate**	**32**	

Pancreatita ereditară (PRSS1, SPINK1)	**Pancreatită cu debut juvenil (autosomal dominant)**	**50 to 82**	**25 to 44%**
Sindromul Peutz-Jeghers (STK11)		**132**	**11 to 66%**
HBOC (PALB2)		**necunoscut**	**necunoscut**
Ataxia-telangiectazia (ATM)		**necunoscut**	**necunoscut**
Sindromul Li-Fraumeni (TP53)		**necunoscut**	**necunoscut**

Cancerul pancreatic familial (CPF) reprezintă doar 5% -10% din totalul cazurilor de cancer pancreatic și se datorează mutațiilor ereditare (germinative, moștenite). Cancerul pancreatic familial (FPC) este definit ca o predispoziție moștenită pentru cancer pancreatic, bazată pe prezența a cel puțin o pereche de rude de gradul I cu adenocarcinom ductal pancreatic (părinte-copil sau 2 frați), dacă nu se include în unul dintre sindroamele genetice asociate cancerului pancreatic. Nu a fost identificat un defect genic specific responsabil pentru CPF. Se sugerează despre o genă de sensibilitate rară, dar dominantă, care este purtată de aproximativ 7 din 1000 de indivizi.

Persoanele, afectate sau neafectate de cancer pancreatic sunt considerate cu risc major pentru cancerul pancreatic ereditar, dacă prezintă unul dintre următoarele criterii:

- se include în sindrom genetic asociat cancerului de pancreas (Sindromul cancerului ereditar mamar/ovarian; Sindromul melanomului multiplu atipic familial; Sindromul nevului displazic; Sindromul Peutz-Jeghers; Sindromul Lynch și sindromul Li-Fraumeni sau prezintă alte mutații ale genelor asociate cu un risc crescut de adenocarcinom pancreatic (gena ataxia-telangiectasia mutată [ATM]
- prezintă două rude cu adenocarcinom pancreatic, dintre care una este rudă de gradul I
- prezintă trei sau mai multe rude cu adenocarcinom pancreatic pe aceeași parte a familiei
- suportă pancreatită ereditară

Alți factori de risc ereditari

Grupul sanguin după ABO este o caracteristică ereditară, cu risc pentru mai multe malignități gastrointestinale, inclusiv cancerul pancreatic. Relația dintre grupul sanguin și riscul pentru cancerul pancreatic a fost examinată în două studii mari de cohorte independente. Astfel, 2 studii de cohortă independente au demonstrat că indivizii cu grupul sanguin non-O (tip A (II), B (III) sau AB (IV)) prezintă o probabilitate semnificativ mai mare de a dezvolta cancer pancreatic în comparație cu grupul sanguin O (I). (3,10).

Sediul tumorii, formele macroscopice şi microscopice ale cancerului ZPD

Deoarece 90% din cancerul ZPD revine pancreasului, în cursul de astăzi ne vom referi în fond la cancerul pancreatic. Pancreasul se divizează în 3 regiuni: cap, corp şi coadă. Regiunea cefalică este afectată de cancer în 63,8%, corpul - în 23%, coada – în 7,2% şi afecţiune totală – 5,9% din cazuri (Şalimov). Macroscopic se întâlnesc următoarele forme ale cancerului pancreatic: nodulară (poate fi multinodulară) şi difuză sau infiltrativă.

Formele histologice. Cancerele pancreatice se dezvoltă în 95% din **parenchimul exocrin** din epiteliu ductal, celule acinare sau țesut conjunctiv. Cel mai frecvent cancer pancreatic este un adenocarcinom ductal (colloid și medular), care reprezintă 80% din toate tipurile de cancer pancreatic. Doar 2% din tumorile pancreasului exocrin sunt benigne. Microscopic, aceste neoplasme variază de la carcinoamele bine diferențiate (care pot fi atât de bine diferențiate încât imită glandele non-neoplazice) până la carcinoamele slab diferențiate. Alte variante de cancer pancreatic ductal, cum ar fi carcinomul adenoscuamous și carcinoamele nediferențiate cu celule gigante asemănătoare osteoclastului, sunt importante de recunoscut, deoarece sunt asociate cu un prognostic mai slab. Dimpotrivă, cancerele pancreatice ale celulelor acinare au un prognostic puțin mai bun. Foarte rar, se întâlnesc tumori primare din țesut conjunctiv al pancreasului, cel mai frecvent fiind limfomul pancreatic primar.

Clasificarea histologică a tumorilor pancreatice (OMS, 2010:

primare epiteliale:

Benigne

- Chistadenom cu celule acinare
- Chistadenom seros

Leziuni premaligne

- Neoplazie intraepitelială pancreatică, de gradul 3 (PanIN-3)
- Neoplazie intraductală papilar-mucinoasă (IPMN) cu grad scăzut sau intermediar de displazie
- Neoplazie intraductală papilar-mucinoasă (IPMN) cu grad înalt de displazie
- Neoplasm intraductal tubulo-papilar (ITPN)
- Neoplasm cystic mucinos (MCN) cu grad scăzut sau intermediar de displazie
- Neoplasm cystic mucinos (MCN) cu grad înalt de displazie

Leziuni maligne

- Adenocarcinom ductal
  - Carcinom adenoscvamos
  - Adenocarcinom mucinos

- Carcinom hepatoid
- Carcinom medular
- Carcinom cu celule în inel cu pecete
- Carcinom nediferențiat (anaplazic)
- Carcinom nediferențiat cu celule de tip osteoclast

- Carcinom cu celule acinare
- Chistadenocarcinom cu cellule acinare
- Neoplazie intraductală papilar-mucinoasă (IPMN) asociată cu carcinoma invaziv
- Carcinom mixt acinar ductal
- Carcinom mixt acinar neuroendocrin
- Carcinom mixt acinar neuroendocrine ductal
- Carcinom mixt ductal neuroendocrin
- Neoplazie chistică mucinoasă (MCN) asociată cu carcinoma invaziv
- Pancreatoblastomul
- Chistadenocarcinom seros
- Neoplazm pseudopapilar solid

Tumori secundare (mamare, pulmonare, ale melanomul malign cutanat şi limfomului nonHodgkin).

În tabelul de mai jos este prezentată prevalența celor mai frecvente neoplazii pancreatice. *Vezi tabelul 2*

Tabelul 2

Tumori maligne pancreatice exocrine	**Prevalența %**
Adenocarcinomul ductal	85-90%
Neoplaziile intraductale papilar-mucinoase IPMN asociate cu carcinoma invaziv	2-3%
Neoplaziile chistice mucinoase asociate cu carcinoma invaziv	1%
Neoplasmul pseudopapilar solid	1%
Carcinomul cu celule acinare	1%
Pancreatoblastomul	1%
Chistadenocarcinomul seros	1%

Neoplasmele chistice reprezintă 10% -15% dintre toate leziunile chistice ale pancreasului. Neoplasmele chistice cel mai frecvent întâlnite includ: chistadenomul seros, neoplasmul mucinos papilar intraductal (IPMN) și neoplasmul chistic mucinos

(fie chistadenom, fie cistadenocarcinom). Leziunile mucinoase au potențial de malignizare și/sau pot fi maligne la momentul diagnosticului. Leziunile non-mucinoase nu au potențial malign (3, 8, 11). *Vezi fig. 13.*

Se descriu 4 tipuri de neoplasme pancreatice chistice

- Tumori chistice seroase
- Neoplazii chistice mucinoase (MCNs)
- Neoplazii intraductale papilar-mucinoase (IPMNs): a ductului principal; a ductelor colaterale
- Neoplazii pseudopapilare solide (SPNs)

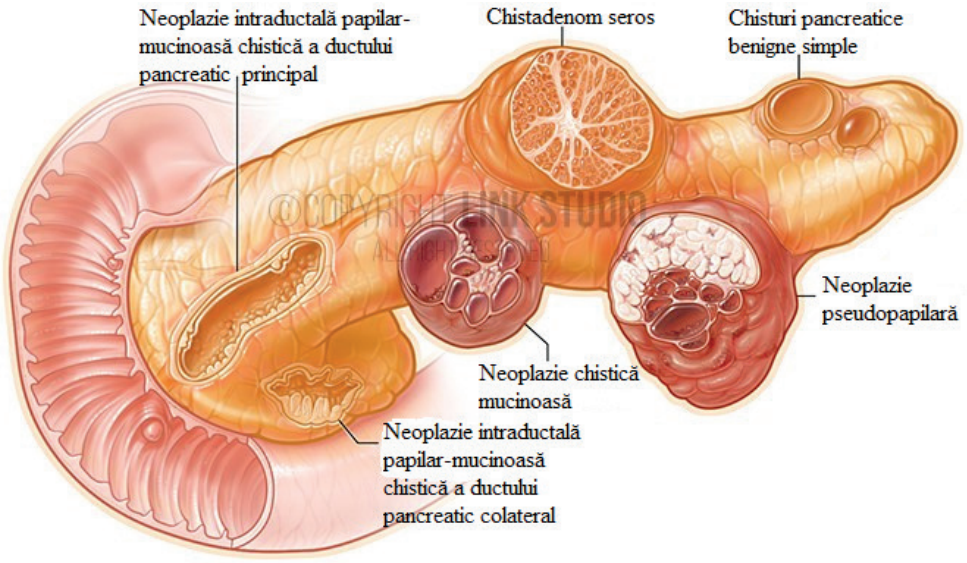


Fig.13. *Neoplasme pancreatice chistice*

Tumorile neuroendocrine constituie circa 5% dintre toate tumorile pancreatice. Acestea pot fi carcinoame cu celule insulare inactive din punct de vedere funcțional sau tumori functionale benigne sau maligne, cum ar fi insulinoame, glucagonoame și gastrinoame. Se estimeaza că 40% dintre tumorile endocrine pancreatice sunt nefunctionale, dintre acestea, până la 90% sunt maligne. Tumorile cu celule insulare la pacientii cu sindroame ereditare, cum ar fi neoplazia endocrina multipla (MEN 1) sunt mai puțin probabil să apară izolat decât la pacienții fără aceste sindroame.

Biologie moleculară. *Leziunile clasice premaligne precursoare* cancerului pancreatic prezintă un fenotip ductal, sugerat de celula lor de origine ductală. Cei mai frecvenți precursori cancerului pancreatic sunt:

1. **Neoplazia Intraepitelială Pancreatică (PanIN-1A; PanIN-1B; PanIN-2; PanIN-3** *Vezi fig. 14.*

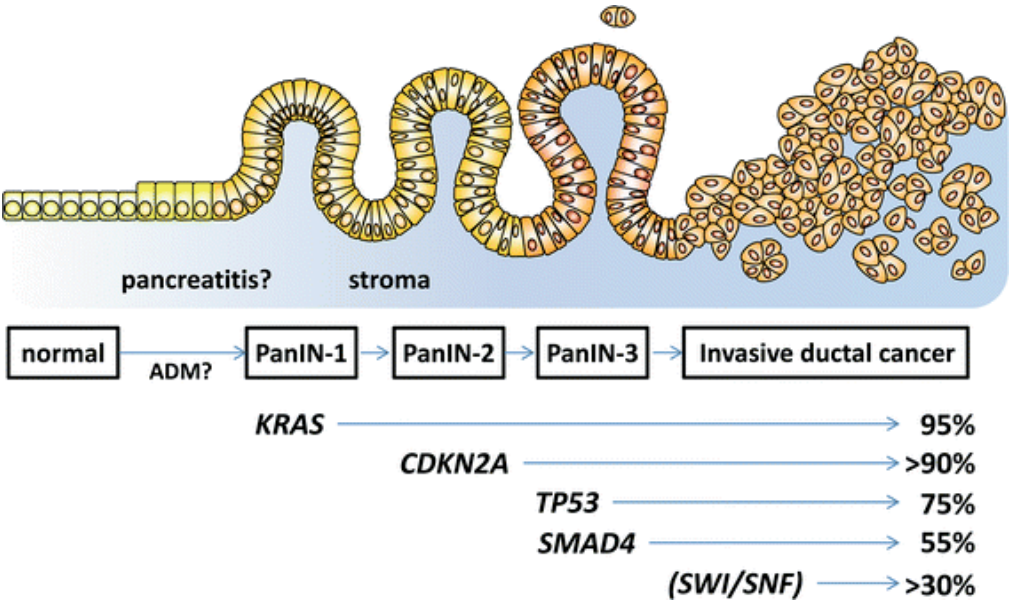


Fig.14

2. **Neoplasmul Intraductal Papilar Mucinos (IPMN)**
3. **Neoplasmul Chistic Mucinos (MCNs)**

PanIN sunt leziuni mucinos-papilare microscopice (<5mm), care conduc la evoluția carcinomului invaziv prin mecanism adenom-carcinom. În mod similar, IPMN și neoplasmele chistice mucinoase MCN, devin neoplazice prin alterări genetice treptate. *Vezi fig. 15.*

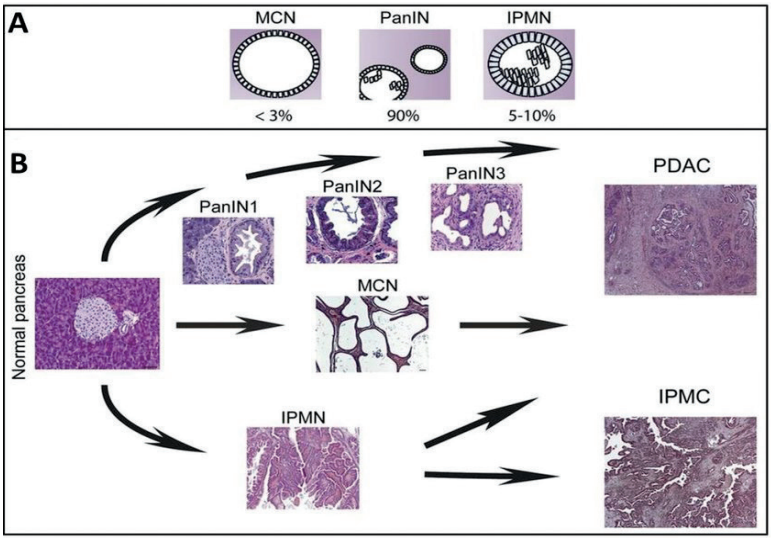


Fig.15

Mai multe combinații de mutații genetice sunt frecvent întâlnite în cancerele pancreatice și pot fi clasificate astfel: *Vezi fig. 16.*

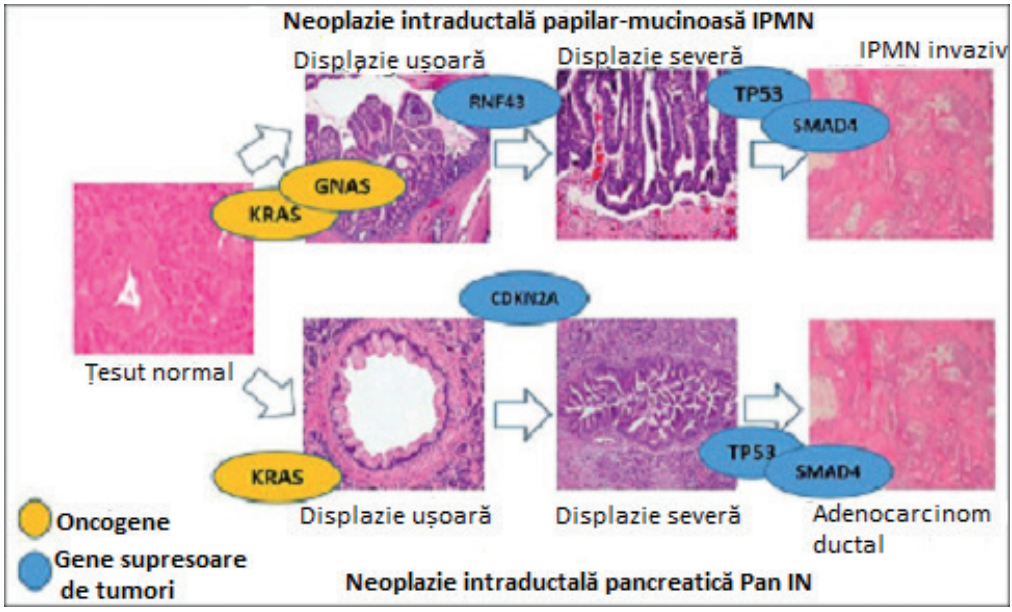


Fig.16

1. Activarea mutațională a oncogenelor, predominant KRAS găsită în > 90% din cancerele pancreatice.
2. Inactivarea genelor supresoare tumorale, cum ar fi TP53, p16 / CDKN2A și SMAD4.
3. Inactivarea genelor de menținere a genomului, cum ar fi hMLH1 și MSH2, care controlează reparația ADN-ului defectat. Majoritatea acestor mutații prezintă aberații somatice.

Rearanjamentele cromozomiale (deleții, duplicații, inversii, translocații), care conduc la perturbarea structurii genelor, au fost predominante, afectând genele cunoscute a fi importante în cancerul pancreatic (TP53, SMAD4, CDKN2A, ARID1A și ROBO2) și noi gene - promotori ai carcinogenezei pancreatice (KDM6A și PREX2). În funcție de modelele structurale cromozomiale, cancerul pancreatic prezintă patru subtipuri cu utilitate clinică potențială: stabile, rearanjate local, dispersat și instabil (1, 3, 8,).

Stadializarea şi evaluarea riscului

Sistemul de stadializare consacrat pentru cancerul pancreatic este cel dezvoltat de comitetul TNM al AJCC/UICC (vezi Tabelul 1) (10).

Clasificarea TNM, 2017

T - Tumora primară

Tx - Tumora primară nu poate fi evaluată

T0 – Nu există dovezi ale tumorii primare

Tis - Carcinom in situ, include și clasificarea PanIN-III

T1 - Tumoră de 2 cm sau mai puțin în dimensiunea maximă

T1a - Tumoră de 0,5 cm sau mai puțin în dimensiunea maximă

T1b - Tumoră mai mare de 0,5 cm, dar nu mai mare de 1 cm în dimensiunea maximă

T1c - Tumoră mai mare de 1 cm, dar nu mai mare de 2 cm în dimensiunea maximă

T2 – tumoră mai mare de 2 cm, dar nu mai mare de 4 cm în dimensiunea maximă

T3 – tumoră mai mare de 4 cm în dimensiunea maximă

T4 – tumora invadează trunchiul celiac, artera mezenterică superioară și/sau artera hepatică comună.

N - Ganglioni limfatici regionali

- Nx – ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
- N0 – nu există metastaze în ganglionii limfatici regionali
- N1 – metastaze în 1 până la 3 ganglioni limfatici regionali
- N2 – metastaze în 4 sau mai mulți ganglioni limfatici regionali

M – Metastaze la distanță

- M0 – nu există metastaze la distanță
- M1 – metastaze la distanță

Ganglionii limfatici regionali constituie următoarele grupuri:

- Superiori: ai capului și corpului
- Inferiori: ai capului și corpului
- Anteriori: pancreaticoduodenali, pilorici (pentru cancerul cefalic), mezenterici proximali
- Posteriori: pancreaticoduodenali, coledocieni, mezenterici proximali
- Splenici: ai hilului lienal și caudali (pentru tumorile corporeocaudale)
- Celiaci: pentru tumorile cefalopancreatice

Notă! Examinarea unei piese de limfadenectomie regională va include în mod obișnuit 12 și mai mulți ganglioni limfatici (11).

Stadializare TNM:

Stadiul tumorii	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N0	M0
III	T1-3 T4	N2 Oricare N	M0 M0
IV	Oricare T	Oricare N	M1

La sfârșitul procedurilor de stadializare, tumora poate fi clasificată ca rezecabilă, borderline - rezecabilă, avansată local sau boala metastatică. În funcție de gradul de contact între tumoră și vasele magistrale (vena portă sau vena mezenterică superioară, artera mezenterică superioară, trunchiul celiac și artera hepatică comună), tumorile pancreatice au fost clasificate în: rezecabile, borderline-rezecabile (la limită) și avansate local [IV, B]. Pentru pacienții cu tumori resectabile, operația este standardul tratamentului. Pacienții cu tumori rezecabile la limită au o mare probabilitate de rezecție R1 și, ca atare, nu ar trebui considerați buni candidați pentru o intervenție chirurgicală. Pacienţii cu boală local avansată sau metastatică trebuie consideraţi drept tumori nerezecabile. Criteriile pentru definirea rezectabilității) au fost adoptate în cadrul National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Stadializarea clinică (radiologică) a cancerului pancreatic (1, 11)

Stadiul I și II: Boala rezecabilă (T1-3, cazuri selectate de T4a, Nx, Mo)

- nu există semne de extensie a tumorii la trunchiul celiac sau artera mezenterică superioară
- confluenţă vena portă - vena mezenterică superioară evidentă
- nu există boală extrapancreatică

Stadiul III: Boala local avansată (T1-4, Nx-1, Mo)

- invazie arterială prezentă (trunchiul celiac sau artera mezenterică superioară)
- ocluziă venoasă prezentă (vena portă, vena mezenterică superioară)
- nu există boală extrapancreatică

Stadiul IV: Boala metastatică (T1-4, Nx-1, M1) la ficat, peritoneu şi rar la plămân

Stadiul 0: Se referă la cancer *in situ*, în care cancerul nu a crescut încă în afara ductului în care a început (Tis, N0, M0).

Stadiul IA: Tumora este de 2 cm sau mai mica, în pancreas. Nu s-a răspândit la ganglioni limfatici sau alte părți ale corpului (T1, N0, M0).

Stadiul IB: Tumora este mai mare de 2 cm, se află în pancreas. Nu s-a răspândit la ganglioni limfatici sau alte părți ale corpului (T2, N0, M0).

Stadiul IIA: Tumora este mai mare de 4 cm și se extinde dincolo de pancreas. Nu s-a răspândit la artere, vene, ganglioni sau alte părți ale corpului (T3, N0, M0).

Stadiul IIB:

- Tumora este de orice dimensiune nu s-a răspândit la arterele sau venele din apropiere.
- S-a răspândit la 1 până la 3 ganglioni regionali, dar nu și în alte părți ale corpului (T1, T2 sau T3; N1; M0).

Stadiul III: Fiecare dintre condițiile ce urmează:

- Tumoră de orice dimensiune care s-a extins la 4 sau mai mulți ganglioni regionali, dar nu și la artere, vene sau alte părți ale corpului (T1, T2 sau T3, N2, M0).
- Tumoră, care s-a răspândit la arterele și venele din apropiere și poate s-a răspândit la ganglionii limfatici regionali. Nu s-a răspândit în alte părți ale corpului (T4, orice N, M0).

Etapa IV: Orice tumoră care s-a răspândit în alte părți ale corpului (orice T, orice N, M1).

Pentru stadializare, trebuie să fie utilizate MD-CT sau RMN plus MRCP. EUS poate completa stadializarea cu informaţii despre invazia vaselor de sânge şi posibila afectare a ganglionilor limfatici; în plus, aceasta reprezintă metoda preferată pentru obţinerea unei biopsii de la nivelul leziunii pancreatice. MD-CT toracică este recomandată pentru evaluarea potenţialelor metastaze pulmonare. În absenţa simptomelor tipice, scintigrafia osoasă nu este utilă, deoarece numai o proporţie mică a pacienţilor cu cancer pancreatic prezintă afectare osoasă la momentul stabilirii diagnosticului. În prezent, examinarea PET nu este recomandată de rutină pentru stadializarea cancerului pancreatic ductal. Ghidurile National Comprehensive Cancer Network (NCCN) oferă criterii imagistice pentru caracterizarea cancerului pancreatic rezecabil „la limită" şi clar nerezecabil în funcţie de gradul extensiei invaziei venoase, precum şi a invaziei arteriale [11].

Tabloul clinic

Simptome patognomonice pentru cancerul pancreatic nu sunt. Totodată la o anamneză şi un examen minuţios este posibil de a suspecta cancerul pancreatic. Simptomatica (complexul simptomatic) se manifestă în conformitate cu sediul tumorii şi gradul de implicare a căilor biliare extrahepatice, a duodenului şi ficatului.

Semnele principale sunt durerile în epigastru, slăbiciune generală, anorexia, anemia (paloarea tegumentelor).

Alte simptome sunt reprezentate prin dereglări intestinale, hiperglicemia (diabetul zaharat), icterul, semnul Courvoisier-Terrier), insuficienţa hepatică, febra însoţită de frisoane, etc.

În evoluţia cancerului pancreatic distingem 2 faze: preicterică şi faza icterică. În faza preicterică diagnosticul este constatat ocazional prin USG, TC sau alte metode. În cazul dat figurează diferite diagnoze (gastrita, ulcerul duodenal sau gastric, colecistita şi altele) motiv pentru care se administrează un tratament uneori foarte îndelungat.

Majoritatea bolnavilor prezintă diferite acuze, precum ar fi scăderea poftei de mâncare, meteorism, repulsie către produsele alimentare, îndeosebi către carne. Primele semne se manifestă cu 2-3 săptămâni până la apariţia icterului, cu cât este mai scurtă perioada preicterică cu atât mai devreme se spitalizează bolnavul în staţionar şi probabilitatea operabilităţii este mai mare.

Cel mai frecvent simptom al cancerului pancreatic este icterul mecanic, intensitatea căruia depinde de sediul şi dimensiunile tumorii. Odată cu progresarea icterului şi sporirea intensităţii lui au loc dereglări calitative în organism cu manifestarea colemiei, a coliei, urinei întunecate, dereglări funcţionale hepatice şi a sistemului nervos.

Frecvenţa icterului diferă conform sediului tumorii în pancreas. În cancerul cefalic, în perioada precoce icterul apare în 7-42% din cazuri şi respectiv în 87% în plină manifestare a maladiei.

Dacă sediul tumorii este corpul şi îndeosebi coada pancreasului icterul se manifestă mult mai tardiv şi la apariţia lui în 16-38% este de fapt rezultatul metastazelor hepatice.

În cancerul Vaterian icterul se întâlneşte în 90-100% şi de multe ori este singurul şi cel mai precoce simptom. Cancerul papilei duodenale se manifestă odată cu icterul şi prin febră, frisoane, de multe ori având un caracter intermitent, ultimul fiind explicat prin dispariţia factorului spastic, diminuarea edemului papilei sau prin distrucţia tumorii, ceea ce prezintă dificultăţi în diagnosticul diferenţial de patologiile litiazice ale căilor biliare.

Pentru icterul mecanic este caracteristic pruritul şi colangita. Colangita este rezultatul infecţiei secundare ascendente din focarul tumoral, dar nu este exclus şi momentul infecţiei endogene în colestază. Caracteristic pentru colangită este setea, frisonul, splenomegalia etc. Deseori starea bolnavului este agravată de componentul septicemic şi insuficienţa hepatică, ceea ce intraoperator se depistează bilă purulentă sau chiar abcese intrahepatice.

Durerile nu numai însoţesc icterul dar de multe ori îl precede. Pentru început durerile au un caracter de disconfort în epigastru cu destindere şi jenă în hipocondrul drept. Odată cu creşterea tumorii în dimensiuni intensitatea durerilor sporeşte, devenind foarte chinuitoare în cazul extinderii tumorii în spaţiul retropancreatic şi are un caracter de iradiere în centură. În cancerul papilei duodenale durerile pot avea un caracter de colică, precedând icterul.

Slăbirea şi pierderea în pondere se întâlneşte foarte des mai ales în cancerul pancreatic. Progresarea slăbirii este provocată de către icterul mecanic cu dereglări

digestive şi ale absorbţiei pe motive de izolare, excludere a funcţiei exocrine a ficatului şi pancreasului (lipsa fermenţilor pancreatici şi a bilei în duoden), dar şi în stenozele duodenale.

Elementele dispeptice sunt provocate în cancerul ZPD datorită dereglărilor funcţionale hepatice şi pancreatice.

Examenul obiectiv este în corelaţie cu sediul şi dimensiunile tumorii, de asemenea şi de prezenţa metastazelor. Cele mai certe semne sunt hepatomegalia şi majorarea colecistului, palparea tumorii şi determinarea ascitei. Determinarea palpatorie a tumorii mărturiseşte de cele mai multe un proces inoperabil. Depistarea veziculei biliare mărite are loc ca urmare a compresiei de către tumoare a coledocului. Semnul Courvoisier-Terrier pozitiv (palparea unei vezicule biliare mari, elastice indolore) este semnificativ pentru un cancer cefalic pancreatic sau a părţii distale coledociene sau a papilei duodenale.

Prezenţa trombozelor membrelor inferioare (simptomul Trousseau), uneori, şi superioare se explică prin pătrunderea în sânge a tripsinei, afectată de tumoare, ceea ce provoacă exacerbarea activităţii de coagulare a sângelui.

Diabetul zaharat în cancerul pancreatic se întâlneşte de 2 ori mai frecvent decât la bolnavii decedaţi pe motive de alte maladii şi este provocat de absenţa pătrunderii insulinei din aparatul insular sau prin inhibarea secreţiei insulinei din cauza tensiunii intracanaliculare.

Semnele și simptomele cancerului pancreatic *vezi tab. 3. (1,4, 11)*

Tabelul 3.

Manifestări clinice	**Frecvența**	**Semne obiective**	**Frecvență**
Astenie fizică	86%	Icterul	55%
Scădere ponderală	85%	Hepatomegalia	39%
Anorexia	83%	Tumoră palpabilă în rebordul drept	15%
Durerea abdominală	79%	Cașexie	13%
Durerea epigastrică	71%	Semnul Courvoisier-Terrier (vezicula biliară distinsă, palpabilă în rebordul costal drept)	13%
Urina hipercromă	59%	Tumoră palpabilă epigastrică	9%
Icterul sclerelor și tegumentelor	56%	Ascită	5%
Nausea	51%		
Durerea lombară	49%		
Diareea	44%		

Voma	33%		
Steatoreea	25%		
Tromboflebita migratorie (semnul Trousseau) și Tromboză venoasă	3%		

Metodele de diagnostic al cancerului ZPD

Explorările paraclinice ale bolnavilor cu tumori ale ZPD confirmă modificările biologice şi organice caracteristice icterelor tumorale (cu predominanţa bilirubinemiei directe, bilirubina conjugată), creşterea nivelului seric al fosfatazei alcaline, hipercolesterolemie şi alterarea probelor de disproteinemie şi a transaminazelor serice. Determinarea markerului CA-19,9. Explorările pot evidenţia hemoragie digestivă, ceea ce se manifestă şi prin anemie moderată ca rezultat al hemoragiilor digestive, de asemenea apar semne de insuficienţă pancreatică exo- şi endocrină (diabet zaharat).

Metodele radioimagistice

Radioscopia, grafia – duodenografia hipotonă – lărgirea „potcoavei" duodenale. fig.17., TC- figura 18, colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPGRE)- figura 19 norma; fig. 20 cu amputația coledocului și Wirsungului cu dilatarea suprastenotică a ducturilor, angiografia, splenoportografia, colangiografia transcutaneohepatică, în icterul mecanic, scintigrafia izotopă cu Te99, USG – figura 21, USG endoscopică figura 22, laparoscopia pentru stadializarea procesului tumoral, RMN figura 20. (1,4,11)

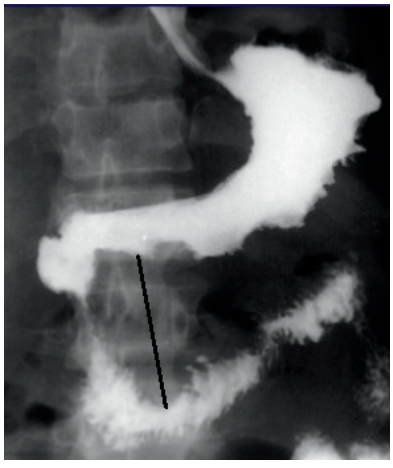


Fig.17. *Lărgirea potcovei duodenale în cancerul cefalopancreatic*

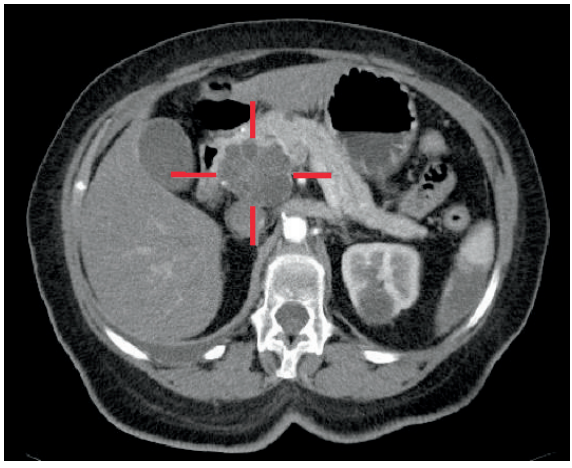


Fig.18. *TC – Formațiune de volum cefalopancreatică cu distensia veziculei biliare*

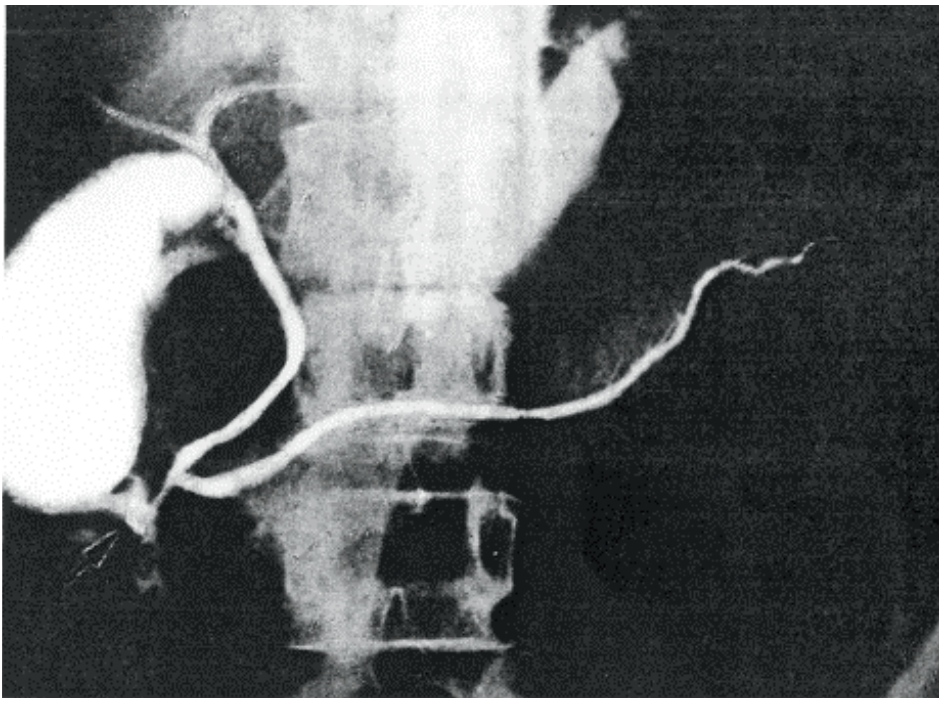


Fig.19. *CPGRE norma*

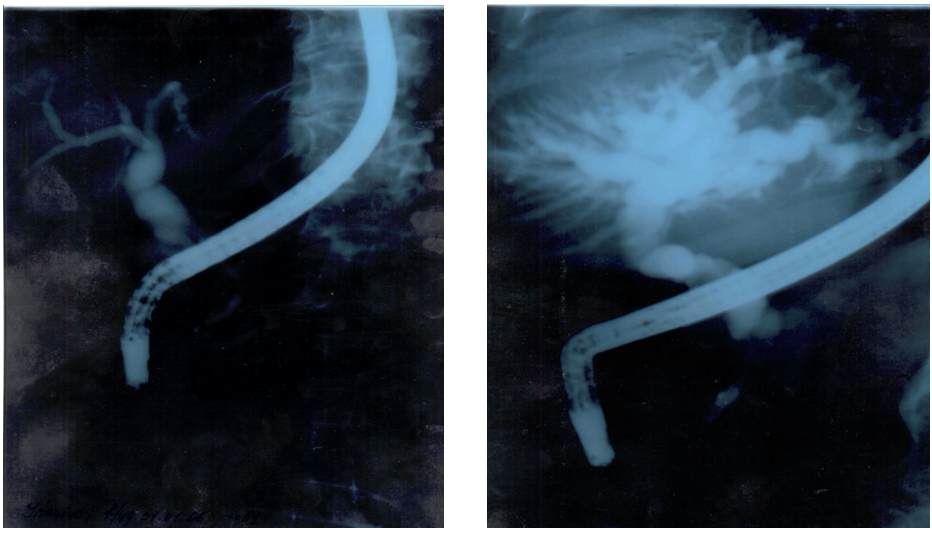


Fig.20. *CPGRE - Cancer pancreatic cu dilatarea prestenotică a arborelui biliar şi obstrucţia completă a ductului Wirsung*

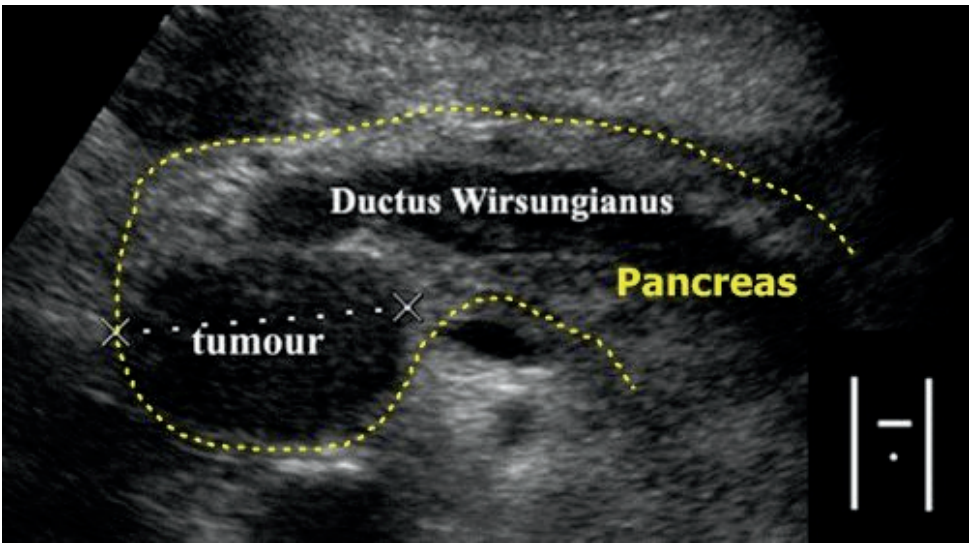


Fig.21. *USG - Tumoră a capului pancreatic cu vezicula biliară dilatată*

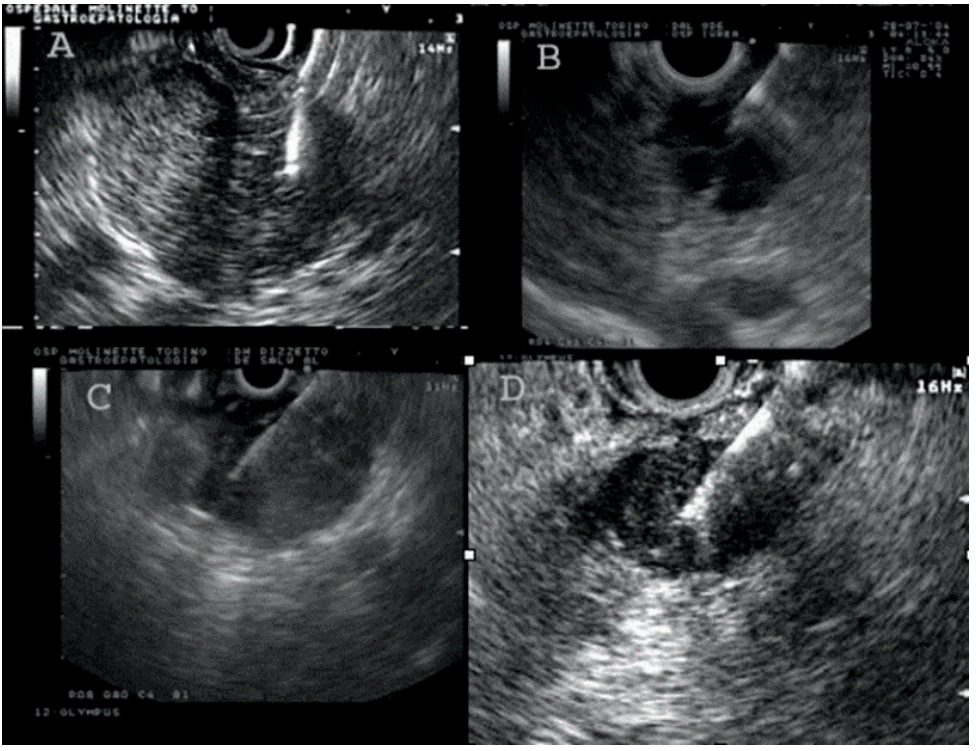


Fig.22. *Biopsia cu ac fin –EUS ghidată ABC: din pancreas; D: din ggl limfatici peripancreatici*

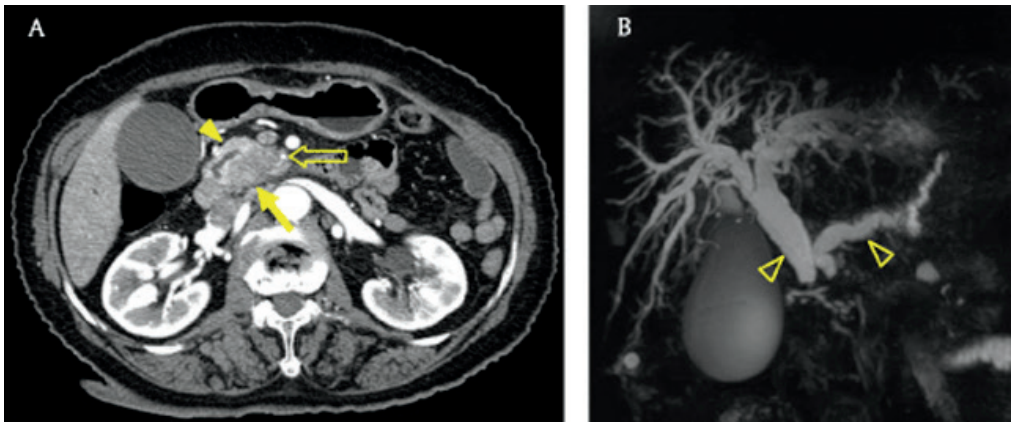


Fig.22. *RMN*

Examinarea prin tomografie cu emisie de pozitroni (PET-CT) are rol în stadializare pentru aprecierea răspândirii procesului, evaluarea eficacității tratamentului și monitorizare în dinamică. *Vezi fig. 23*

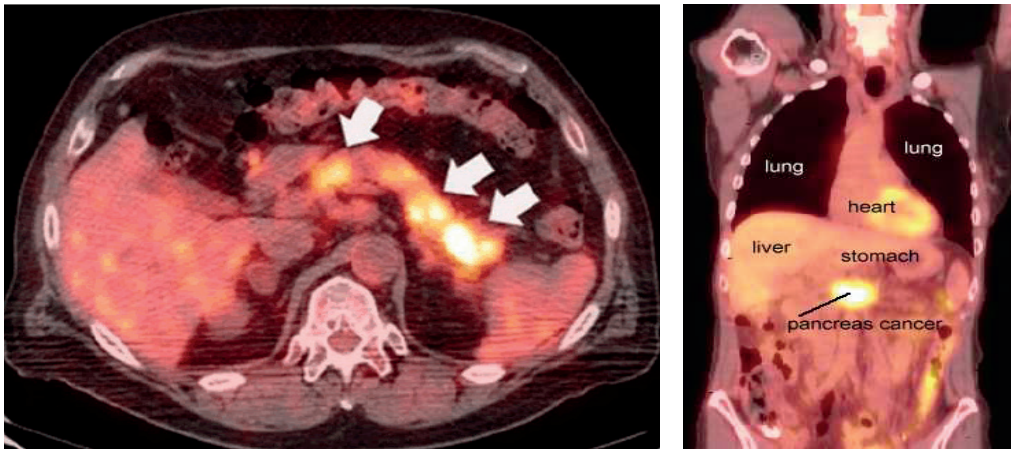


Fig.23. *RMN*

Laparoscopia poate detecta metastaze peritoneale şi hepatice mici, ceea ce modifică strategia terapeutică la <15% dintre pacienți. Această investigație poate fi efectuată înaintea rezecției în tumorile mari, situate în partea stângă și/sau în prezența unor niveluri crescute ale CA19.9 sau atunci când este luat în considerare tratamentul neoadjuvant. Totuşi, în multe cazuri, gradul diseminării cancerului poate fi determinat cu exactitate în cancerul pancreatic numai în timpul intervenţiei chirurgicale. Date recente au demonstrat că, în multe cazuri, după reevaluarea detaliată a eşantionului rezecat, o rezecţie considerată de grad R0 a trebuit să fie reclasificată drept R1[12]. Conceptul de margine de rezecţie circumferenţială (MRC) a fost introdus pentru analiza cancerului rectal, însă poate fi adaptat şi situaţiei din cancerul pancreatic.

Definiţia MRC necesită o procedură histopatologică specifică pentru o evaluare corectă [13]. Prin urmare, au fost publicate recomandări specifice pentru raportarea histopatologică a carcinoamelor pancreatice, de exemplu cele ale British Royal College of Pathologists (http://www.rcpath.org/NR/ rdonlyres/954273A2-3F01-4B97-B0F6-C136231DF65F/0/ datasethistopathologicalreportingcarcinomasmay10.pdf). În această lucrare, se recomandă coloraţia MRC a pancreasului cu un cod de culoare convenit şi sunt descrise tehnicile recomandate pentru disecţia eşantionului chirurgical (Tabelul 3). Statusul MRC este un factor esenţial de prognostic. Totuşi, există adesea discordanţe între ratele marginilor pozitive de rezecţie şi recurenţa locală a tumorii. Însă, dacă se utilizează unui protocol de examinare histopatologică standardizat şi detaliat, prezenţa bolii microscopice la nivelul marginilor de rezecţie reprezintă o observaţie frecventă în carcinomul pancreatic (>75%) şi este corelată cu supravieţuirea. Persistă controverse referitoare la nivelul minim adecvat de excizie a carcinomului pancreatic, de canal biliar comun şi ampular. În ghidurile britanice actuale se recomandă ca un carcinom identificat la < 1 mm de o margină de rezecție să fie considerat incomplet excizat. Un alt factor de prognostic demonstrat este nivelul CA 19.9 de după rezecție (4, 9, 11).

Opţiunile terapeutice

Singurul tratament curativ al cancerului pancreatic este intervenţia chirurgicală radicală. Această abordare este adecvată în principal în cazul pacienţilor cu stadii precoce ale bolii, în special stadiul I şi, în unele situaţii, stadiul II. Vârsta nu reprezintă un criteriu de selecţie a pacienţilor pentru abordarea chirurgicală. Pacienţii vârstnici obţin beneficii în urma intervenţiei chirurgicale radicale. Totuşi, comorbidităţile pot fi un motiv de renunţare la o rezecţie care, altfel, ar fi fost posibilă în special la pacienţii cu vârsta peste 75–80 de ani.

Societatea Europeana de Oncologie Medicală include urmatoarele recomandări de tratament:

- rezecția chirurgicală completă este singurul tratament curativ potențial disponibil. Cu toate acestea, supraviețuirea generala la 5 ani este de numai 10-20%; supraviețuirea pe termen lung în tumorile cu ganglioni pozitivi este rară.
- Tratamentul simptomatic optim are un rol important în gestionarea bolii metastatice; acești pacienți pot necesita stenting sau intervenții chirurgicale de by-pass pentru icter obstructiv sau obstrucție gastrică.
- Rolul chimioterapiei este limitat; gemcitabina a fost asociata cu un beneficiu de supraviețuire mic comparativ cu 5-fluorouracil in bolus.

Obiectivul major al intervenţiei chirurgicale este rezecţia R0 (I; A). În cazul tumorilor de la nivelul capului pancreatic, tratamentul de elecţie constă în **pancreatoduodenectomie parţială**. Conservarea pilorului nu oferă un avantaj în privinţa supravieţuirii pacienţilor [14]. Cancerul corpului sau al cozii pancreasului este tratat de obicei prin **rezecţie pancreatică distală**. În unele cazuri, este necesară pancreatectomia totală.

Definirea caracterului rezecabil reprezintă o etapă esenţială în evaluarea cancerului pancreatic, conform criteriilor NCCN pentru stabilirea caracterului

rezecabil/nerezecabil [1, 4, 5]. Dacă se consideră că tumora nu este rezecabilă, scopul tratamentului este prelungirea supravieţuirii şi abordarea paliativă a simptomelor asociate bolii printr-un control local optim şi controlul dezvoltării metastazelor. Rezecţia R0 poate fi posibilă în pofida infiltrării tumorale în organele învecinate (de exemplu, duoden). Infiltrarea venei porte sau a venei mezenterice superioare poate permite totuşi efectuarea unei rezecţii R0, însă conferă un prognostic mai nefavorabil. Infiltrarea tumorală a arterei celiace sau a arterei mezenterice superioare permite rareori o rezecţie R0 a tumorii se consideră contraindicaţie pentru rezecţie radicală. Nu există indicaţii demonstrate şi recomandări clare pentru aceste operaţii.

Limfadenectomia standard presupune disecţia ganglionilor limfatici de la nivelul ligamentului hepatoduodenal, al arterei hepatice comune, al venei porte, a ganglionului limfatic drept al arterei celiace şi a ganglionilor limfatici de la nivelul jumătăţii drepte a arterei mezenterice superioare. Trebuie să fie indicat raportul ganglionilor limfatici (RGL, numărul GL implicaţi/numărul GL examinaţi) deoarece un RGL ≥ 0,2 este un factor de prognostic negativ [11] (III; B). Nu există dovezi cu privire la beneficiile limfadenectomiei extinse în cancerul pancreatic.

Tratamentul

Tratamentul chirurgical

Volumul şi caracterul operaţiei depinde de sediul tumorii şi stadiul ei.

***Operaţiile radicale*:**

- În cancerul cefalic al pancreasului este indicată rezecţia pancreatoduodenală (rezecţia Whipple). Vezi fig. 24.
- În cancerul corpului glandei este indicată rezecţia subtotală.
- În cancerul cozii – hemirezecţia stângă a pancreasului.
- În cancerul coledocului – uneori rezecţie segmentară, una din derivaţii.

***Operaţiile paliative*:**

- Derivaţiile interne – colecistocolangiojejunoanastomoze.
- Gastro-colangio-entero- şi enteroanastomozele.
- Colecisto-colangiostomia externă (derivaţie externă).
- Colangiostomia externă transcutaneotranshepatică. *Vezi fig. 25.*
- Stentare transtumorală endoscopică în cancerul papilei Vater – tumorectomia endoscopică, RPD, diferite derivaţii interne şi externe.

Operaţiile radicale

Pancreaticoduodenectomia (Procedura Whipple)

Pacientii care vor beneficia de această procedură au o tumoră situată în capul pancreasului sau in regiunea periampulara. Procedura Whipple nu este abordarea chirurgicala stricta pentru tumorile de cap pancreatic. Tumorile pancreatice ductale,

colangiocarcinom (cancerul canalului biliar) și tumorile duodenale vor necesita tot această rezectie. Operația implică în mod tradițional următoarele: îndepărtarea capului pancreatic, duodenului, vezicii biliare, antrul gastric, cu drenaj chirurgical al canalului pancreatic distal și sistemului biliar, realizată de obicei prin anastomoză la jejun. Motivul principal pentru îndepărtarea acestor structuri intraabdominale este că toate acestea împărtășesc o sursă de sânge comun.

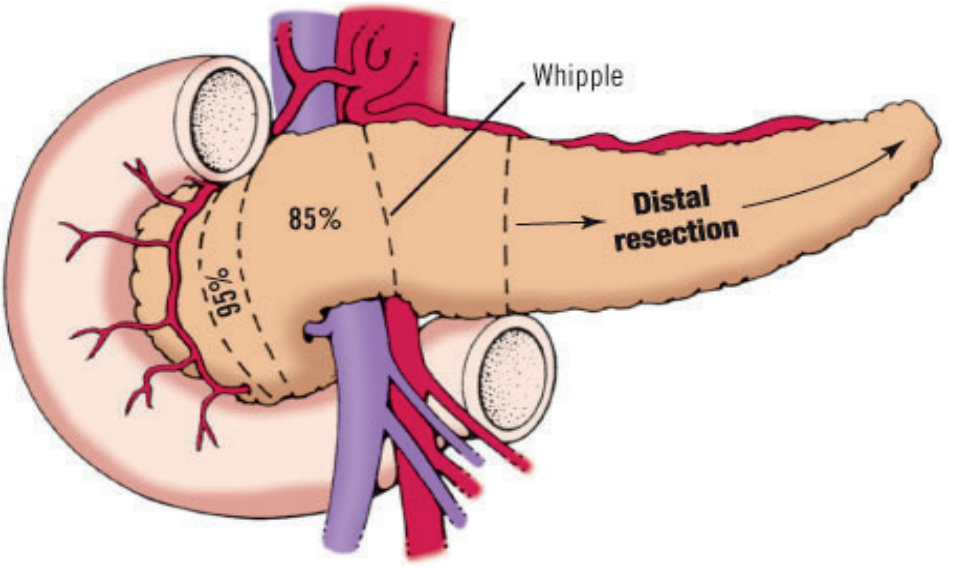


Fig.24

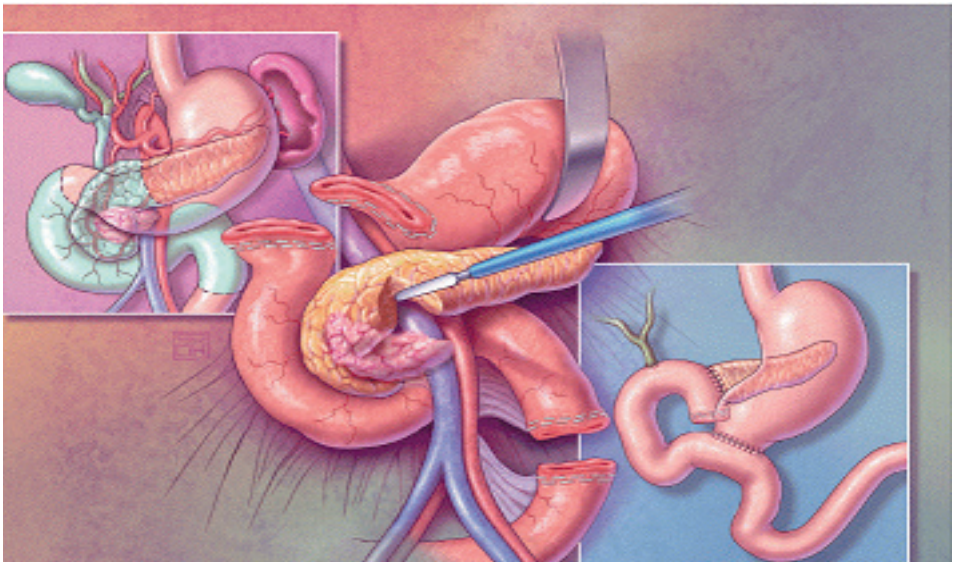


Fig.25

Pancreaticoduodenectomia s-a dovedit a avea o rată globală de mortalitate de 6,6%. Multe forme de morbiditate sunt asociate cu operația. Una dintre complicațiile postoperatorii este evacuarea gastrică întârziată. Aceasta apare la aproximativ 25% dintre pacienți. Această condiție poate necesita decompresie nazogastrică și va duce la o spitalizare mai lunga. Alte morbidități includ scurgeri anastomotice pancreatice. Acest lucru poate fi tratat cu drenaj adecvat. Abcesele postoperatorii nu sunt mai puțin frecvente.

În cancerul pancreatic, limfadenectomia extinsă nu este recomandată. *Limfadenectomia standard* pentru pancreatoduodenectomie trebuie să includă următoarele stații de ganglioni limfatici:

- Suprapilorici (stația 5)
- Infrapilorici (stația 6)
- Grup anteriosuperior de-a lungul arterei hepatice commune (stația 8a)
- De-a lungul ductului biliar comun (stația 12b)
- În jurul canalului chistic (stația 12c)
- Posterior superiori ai capului (stația 13a)
- Inferiori ai capului pancreasului (stația 13a)
- Pe partea laterală dreaptă a SMA (stațiile 14a și 14b)
- Anteriori superiori (stația 17a) și inferiori ai capului pancreasului (stația 17b)

Pentru tumorile corpului și cozii pancreasului, se recomandă disecția următoarelor stații de ganglioni:

- Hilul splenic (stația 10)
- De-a lungul arterei splenice (stația 11)
- Marginea inferioară a pancreasului

Grupul Internațional de Studii în Chirurgia Pancreatică recent a recomandat aderarea la Recomandărilor Colegiul Britanic Regal al Patologilor (RCpath) pentru examinarea specimenului postoperator și definiția R1 (marja <1 mm). Ei sugerează chirurgilor să identifice următoarele margini: anterioară, posterioară, tranșa mezenterică mediană sau superioară, Artera mezenterică superioară, tranșa pancreatică, ductul biliar și enterică (5, 6, 7, 11).

Pancreatectomia distală

Această procedură are o rată a mortalității mai mică decât procedura standard Whipple, de 3,5%, dar utilizarea sa în rezecția curativă rămâne limitată. În esență, o pancreatectomie distală poate fi o procedură eficientă pentru tumorile localizate în corpul și coada pancreasului. Din nefericire, masele tumorale situate în această zonă se prezintă mai târziu decât tumorile periampulare și au o rată mai mare de nerezecabilitate.

Procedura implică izolarea porțiunii distale a pancreasului care conține tumora, urmata de rezectia acelui segment, cu sutura canalului pancreatic distal. Principalele complicații pentru pancreatectomia distală implică scurgeri din bontul pancreatic,

hemoragie și insuficientă endocrină. Încă o dată, cel mai bun tratament pentru scurgerea pancreatica este drenajul adecvat (1, 7, 11).

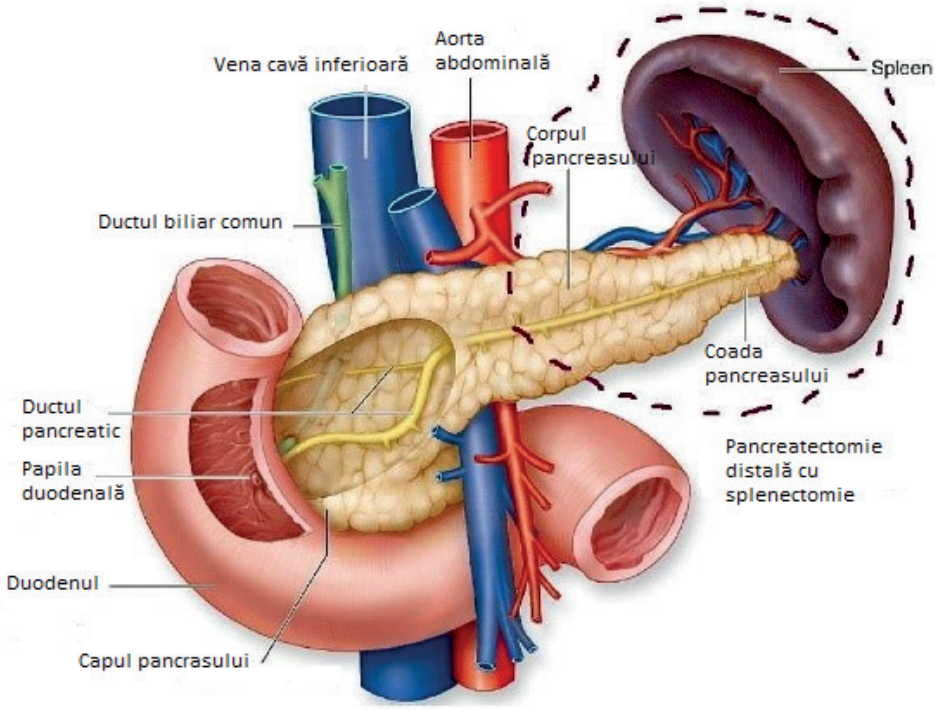


Fig.26

Pancreatectomia totală

Cu toate că acest procedeu este efectuat cel mai frecvent și are cea mai mare rată a mortalității asociate (8,3%), ar putea fi încă un instrument valoros în cura chirurgicală a cancerului de pancreas.

Indicația pentru utilizarea pancreatectomiei totale este în tumorile care implică gâtul pancreasului. Acești pacienți în mod evident se complica cu diabet zaharat insulino-dependent. În unele cazuri, diabetul poate fi greu de controlat. In ciuda acestui fapt, morbiditatea unei pancreatectomii totale este comparabilă cu cea a unei proceduri Whipple.

Chimioterapia

I. Boala localizată rezecabilă

Pancreatosplenectomia radicală modulară anterogradă, cu limfodisecția hemi-circumferinței stângi a arterei mezenterice superioare și pe stânga trunchiului celiac, sunt recomandate pentru a asigura rezecția R0. Rezecția pancreatico-duodenală (procedeul Whipple) sau modificarea Shiu a acesteia include rezecția în bloc a porţiunii distale a stomacului, duodenului, prima porţiune a jejunului, capul şi o parte a corpului

pancreatic. Calea biliară se anastomozează terminolateral cu jejunul restant, iar restul pancreasul se anastomozează cu jejunul restant, gastrojejunostomie şi vagotomie (1, 5, 6, 7).

Pentru pacienții cu caracteristici de risc ridicat (CA 19-9 foarte mult crescut, tumori primare mari, ganglionii limfatici regionali mari, pierderea excesiva in greutate, durere extremă), chimioterapia neoadjuvantă este recomandată, ceea ce necesită o confirmare bioptică de adenocarcinoma (11).

Regimuri neoadjuvante acceptabile includ FOLFIRINOX sau Gemcitabină + Paclitaxel-albumină. *Recomandarile de tratament adjuvant dupa rezectia chirurgicala include:* Gemcitabina sau 5-FU / leucovorin bolus sau perfuzie continuă de 5-FU sau Capecitabină. Chimioradioterapia nu este recomandată pacienților operați. Tratamentul adjuvant trebuie administrat pacienților care nu au primit chimioterapie neoadjuvantă și care au recuperat dupa tratamentul chirurgical în mod adecvat; tratamentul trebuie initiat în primele 12 săptămâni după intervenție. În cazul în care chimioterapia sistemică precede chimioradioterapia, restadializarea cu metode imagistice trebuie efectuată dupa fiecare tratament.

Pacienții care au primit chimioterapie sau chemoradioterapie neoadjuvantă pot fi candidați pentru chimioterapie suplimentară dupa rezecția chirurgicală și revizuire multidisciplinară. Opțiunile de terapie adjuvantă depind de răspunsul la terapia neoadjuvantă și alte considerații clinice.

Recomandările pentru tratamentul tumorilor borderline susțin că cea mai bună opțiune este chimioterapie (gemcitabină sau FOLFIRINOX) și chimioradioterapie urmată de tratament chirurgical (1, 9, 11).

II. Boala localizată inoperabilă

Se recomandă by-pass biliar chirurgical (colecistojejunostomie sau coledocojejunostomie). Rata mortalităţii este de 20% iar supravieţuirea medie este de 20%. Icterul poate fi ameliorat prin plasarea endoscopică de tuburi limitatoare (stenturi) cu reducerea mortalităţii la 1-2% şi a duratei de spitalizare. Nu există diferenţe de supravieţuire între pacienţii operaţi şi cei trataţi endoscopic cu tuburi limitatoare (stenturi). Recomandările pentru tratamentul bolii avansate local include Standardul chimioterapic de 6 luni cu gemcitabină și chimioradioterapie în doză de 45-54 Gy în combinație clasică cu Capecitabină. Chimioradioterapia poate îmbunătăți controlul local și întârzia necesitatea reluarii terapiei. Radioterapia intraoperatorie sau inplantarea de surse radioactive in tumora este o altă modalitate terapeutică care creşte supravieţuirea medie şi ameliorează durerea la 50-90% din pacienţi. La pacientii cu status bun de performanță se recomanda FOLFIRINOX, Gemcitabin; Capecitabine; infuzie continua de 5-FU și Fluoropyrimidine + Oxaliplatin (9, 11).

III. Boala avansată metastatică

În obstrucție biliară cauzată de tumori pancreatice, este recomandată plasarea endoscopică a unui stent biliar. Metoda endoscopică este mai sigură decât inserția percutanată și are același succes ca și hepatojejunostomia chirurgicală. Obstrucția

duodenală este rezolvată, de preferință, prin plasarea endoscopică a unui stent metalic expandabil atunci când este posibil și este mai favorizat decât derivațiile gastrointestinale chirurgie. Durerea frecventă în carcinomul pancreatic avansat, trebuie controlată foarte strict conform ghidurile standarde privind tratamentul durerii. Radioterapia poate fi utilizată în acest stadiu pentru a controla durerea celiacă indusă de tumora pancreatică primară. Suplimentarea orală cu enzime pancreatice a fost sugerată pentru a ajuta la controlul durerii. Introducerea unui specialistul în controlul durerii este adesea obligator. Blocajul plexului celiac (CPB) poate duce la controlul durerii și frecvent la o scădere a cantității totale de medicamente sistemice și efectele secundare ale acestora. Tratamentul chimioterapic recomandă:

1) Pentru pacienții cu statut performanță de 3-4, cu morbiditate semnificativă și o speranță de viață foarte scurtă se recomandă doar tratament simptomatic.

2) La pacienții foarte selectați cu statut de performanță ECOG 2 din cauza încărcăturii tumorii grele, gemcitabină și nab-paclitaxelpoate fi considerat pentru cea mai bună șansă de răspuns.

3) Pentru pacienții cu stadiul de performanță de 2 și/sau bilirubina mai mare de 1,5 × ULN: monoterapia cu gemcitabină ar putea fi considerat.

4) Dacă statutul de performanță a pacientului este 0 sau 1 și nivelul bilirubinei este sub 1,5 × ULN pot fi admise două scheme de chimioterapie - regimul FOLFIRINOX sau gemcitabină și nab-paclitaxel.

La pacienţii cu boală metastatică extinsă, durere severă, stare de debilitate marcată, chimioterapia este mai puţin indicată, efectele toxice ale chimioterapiei determinând complicaţii adiţionale (9, 11).

Tratamentul adjuvant

Postoperatoriu, sunt recomandate 6 luni de chimioterapie cu gemcitabină (GEM) sau 5-fluorouracil (5-FU) pe baza rezultatelor obţinute în trei studii randomizate [16–18] (I; A). Nu au existat diferenţe importante în privinţa supravieţuirii fără semne de boală sau a supravieţuirii globale (SG) într-o comparaţie directă între tratamentul adjuvant cu 5-FU şi cel cu GEM. Chimioterapia adjuvantă cu GEM sau cu 5-FU cu utilizarea schemei Clinicii Mayo cu 5-FU în bolus îmbunătăţeşte rata supravieţuirii la 5 ani de la ~9% până la 20% la pacienţii cu rezecţie R0/R1. Totuşi, tratamentul cu GEM este asociat cu reacţii adverse mai puţin toxice în comparaţie cu 5-FU în bolus [17]. De asemenea, pacienţii obţin beneficii în urma chimioterapiei adjuvante/aditive după rezecţia R1 [18]. Rolul chimioradioterapiei adjuvante este controversat, după cum au raportat câteva studii randomizate de faza III, în special studiul negativ ESPAC-1 [16]. Deoarece nu există dovezi cu privire la avantajele chimioradioterapiei adjuvante sau aditive în comparaţie cu chimioterapia adjuvantă/aditivă neînsoţită de radioterapie, chimioradioterapia de tip adjuvant sau aditiv trebuie să fie efectuată numai în cadrul studiilor clinice randomizate şi controlate (1, 4, 9, 11).

Radioterapia

Principii generale:

– Recomandările pentru RT pentru astfel de pacienți sunt realizate în mod tipic bazate pe cinci scenarii clinice: 1) neoadjuvant/rezecabilă; 2) rezecabilă la limită; 3) local avansata/inoperabil; 4) adjuvant/rezecabilă; și 5) paleativ.

– Dacă pacienții prezintă obstrucție biliară (icter/ cresteri ale bilirubinei directe), stenturi din plastic sau metal trebuie să fie plasate înainte de inițierea Radioterapiei. Un dren de scurgere percutan poate fi, de asemenea, utilizat în cazul în care plasarea de stent ERCP nu are succes.

– Rolul evaluării laparoscopice înainte de chimioradioterapie este controversat, cu toate ca este standard la unele instituții.

– In mod ideal, pacienții trebuie tratați în studii clinice atunci când sunt disponibile. Radioterapia este administrata de obicei concomitent cu chimioterapia, cu excepția situatiei paliative.

Recomandări standard:

Notă: Nu se cunoaște dacă un regim este în mod necesar mai eficient decât altul; prin urmare, acestea sunt date ca exemple de regimuri terapeutice comun utilizate. Cu toate acestea, alte regimuri bazate pe principii similare sunt acceptabile (11).

Prognosticul

Supravietuirea mediană generală pentru cancerul de pancreas este de 4-6 luni, iar pe stadii este: 17 luni în stadiul I; 12 luni în stadiul II; 10 luni în stadiul III și 6 luni în stadiul IV. Mediana supraviețuirii constituie doar 28% la 1 an și sub 5% - la 5 ani. Conform studiului EUROCARE 4, peste 95% dintre persoanele afectate decedează din cauza acestei boli. Pacienţii neoperați nu supraviețuiesc 5 ani. Supravietuirea la 5 ani in cancerul pancreatic nu reprezintă o garanție de vindecare. Pacientii care supravietuiesc timp de 5 ani dupa operatie pot deceda de boală recurentă după 5 ani. Unii pacienți cu boala metastatică sau boală avansată local, care supraviețuiește peste 2-3 ani, decedează de complicații ale avansării locale, cum ar fi hemoragii din varice esofagiene. Cu toate acestea, pacienții cu neoplazii neuroendocrine și chistice ale pancreasului, cum ar fi chistadenocarcinomul mucinos sau neoplasmul mucinos intraductal papilar, au rate de supravietuire mult mai bune decât pacienții cu adenocarcinom pancreatic (2, 3, 4).

Majoritatea bolnavilor simptomatici au boală avansată și incurabilă la momentul diagnosticului. Cancerul de pancreas progresează rapid fie metastatic, fie avansează local în faza asimptomatică, astfel doar 20% dintre pacienți prezintă boală chirurgical rezecabilă la momentul adresării. Chiar și la indivizii cu tumori aparent rezecabile, prognosticul este foarte rezervat. Rezecția chirurgicală curativă este metoda de tratament de elecție, care oferă o mediană de supraviețuire de 12-19 luni și o rată de

supraviețuire la 5 ani de numai 25-30% pentru tumorile fără metastaze în ganglioni limfatici regionali (ganglioni negativi) și doar 8-10% pentru tumorile cu metastaze în ganglioni limfatici regionali (ganglioni pozitivi); doar 26% în margini de rezecţie negative (R0) și 8% în margini de rezecţie pozitive (R1). Rata rezecțiilor R0 variază între 30-60%. (1, 4, 11)

Bibliografie

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Pancreatic Adenocarcinoma. Version1.2020---November 26, 2019
2. UpToDate. Epidemiology and nonfamilial risk factors for exocrine pancreatic cancer. Authors: Carlos Fernandez-del Castillo, MDRamon E Jimenez, MDSection Editor: Kenneth K Tanabe, MDDeputy Editor:Diane MF Savarese, MD Literature review current through: Dec 2019. | This topic last updated: Nov 08, 2019.
3. UpToDate. Familial risk factors for pancreatic cancer and screening of high-risk patients. Author: Marcia Irene Canto, MD, MHSSection Editor: J Thomas Lamont, MDDeputy Editors: Diane MF Savarese, MDShilpa Grover, MD, MPH, AGAF. Literature review current through: Dec 2019. | This topic last updated: Oct 23, 2019.
4. UpToDate. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of exocrine pancreatic cancer. Author: Carlos Fernandez-del Castillo, MDSection Editors: Kenneth K Tanabe, MDDouglas A Howell, MD, FASGE, FACGDeputy Editors: Diane MF Savarese, MDKristen M Robson, MD, MBA, FACG. Literature review current through: Dec 2019. | This topic last updated: Jan 18, 2019.
5. UpToDate. Overview of surgery in the treatment of exocrine pancreatic cancer and prognosis. Authors: Carlos Fernandez-del Castillo, MDRamon E Jimenez, MDSection Editors: Stanley W Ashley, MDKenneth K Tanabe, MDDeputy Editors: Wenliang Chen, MD, PhDDiane MF Savarese, MD. Literature review current through: Dec 2019. | This topic last updated: Mar 14, 2019.
6. UpToDate. Surgical resection of lesions of the head of the pancreas. Author: Howard A Reber, MDSection Editor: Stanley W Ashley, MDDeputy Editor: Wenliang Chen, MD, PhD. Literature review current through: Dec 2019. | This topic last updated: Nov 13, 2019.
7. UpToDate. Surgical resection of lesions of the body and tail of the pancreas. Authors: Timothy R Donahue, MDOscar Joe Hines, MD, FACSSection Editor: Stanley W Ashley, MDDeputy Editor: Wenliang Chen, MD, PhD. Literature review current through: Dec 2019. | This topic last updated: Nov 04, 2019.
8. Molecular pathogenesis of exocrine pancreatic cancer. Author: Ralph H Hruban, MDSection Editor: Richard M Goldberg, MDDeputy Editor: Diane MF Savarese, MD. Literature review current through: Dec 2019. | This topic last updated: Dec 04, 2018.
9. Manual of Clinical Oncology. Bartosz Chmielowski, MD, PhD Associate Clinical Professor Jonsson Comprehensive Cancer Center Division of Hematology

and Oncology University of California, Los Angeles Los Angeles, California. Mary Territo, MD Emeritus Professor of Medicine Division of Hematology and Oncology David 8th edition Copyright © 2017 Wolters Kluwer Previous Editions Copyright © 2009, 2004, and 2000 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; Copyright © 1995, 1988, and 1983 by Little, Brown & Company Geffen School of Medicine University of California, Los Angeles Los Angeles, California

10. TNM Classification of Malignant Tumours, Eight Edition. Edited by James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz and Christian Wittekind: ISBN: 978-1-119-26357-9. © 2017 UICC. Published 2017 by John Wiley & Sons, Ltd.

11. Cancer of the Pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines Published in 2015 – Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v56-v68. Authors: M. Ducreux, A. Sa. Cuhna, C. Caramella, A. Hollebecque, P. Burtin, D. Goéré, T. Seufferlein, K. Haustermans, J. L. V*an Laethem, T. Conroy, and D. Arnold*

CAPITOLUL

VI

TUMORILE RETROPERITONEALE PRIMITIVE

Ghidirim Nicolae, Şchiopu Victor, Corobcean Nadejda, Antoci Lilian, Godoroja Vitalie

Tumorile retroperitoneale primitive (TRP), sunt tumori care se dezvoltă în spațiul retroperitoneal (SRP), nu au apartenență organică și au proveniență mezenchimală, neuro-ectodermală sau vestigială [1, 2, 3].

Scurt Istoric. Menţiuni despre TRP au apărut sporadic în literatura de specialitate pe parcursul anilor. Astfel, conform datelor oferite de W.Wirbatz și coaut. (1963), Beniwieni în 1507 este primul care a descris o tumoră retroperitoneală primitivă, aceasta fiind depistată la cadavru. Următoarele date despre TRP apar peste aprox. 200 de ani, în 1761, autorul fiind G.B. Morgagni. Noutatea științifică despre TRP, este materializată de către același Morgagni mai târziu printr-un review al literaturii contemporane lui în care descrie 10 cazuri distincte de TRP, 2 cazuri dintre acestea aparținând autorului. În 1824, John Lizars, preconezând o ovarectomie, efectuează de fapt ablația unui lipom gigant retroperitoneal devenind pionerul tratamentului chirurgical în TRP. În 1829, J.F. Lobstein, profesor la facultatea de medicină din Strasbourg, în «Traité d'Anatomie Pathologique», utilizează pentru prima dată termenul de "sarcom retroperitoneal". Mai târziu, în 1906, ilustrul chirurg rus Gaghen-Torn (И.Э. Гаген-Торн), la al VI-lea simpozion al chirurgilor din Rusia, relatează despre experința sa în efectuarea operațiilor combinate de ablație a TRP, cu ablația în bloc a liposarcomului cu suprarenala și rinichi precum și a unui liposarcom în bloc cu pancreasul distal. Ulterior interesul pentru TRP a crescut, datele științifice fiind sistematizate în articole științifice în care se analizează datele literaturii despre: etiologie, diagnostic și tactica de tratament (tehnici chirurgicale) al TRP. În 1949 Palumbo și coaut. publică lucrarea sa în care relatează 500 de cazuri de TRP descrise în literatura mondială, iar în 1963, А.П. Шанина, contabilizează 3000 de cazuri [4, 5]

Particularități epidemiologice ale TRP. TRP sunt în 80% din cazuri maligne și doar în 20% benigne, se întâlnesc destul de rar, constituind 0.1%-0.2% din toate tipurile de tumori și 10%-15% din toate tipurile de sarcoame ale țesuturilor moi. Incidența TRP variază în diferite surse bibliografice, aceasta fiind în directă corelație cu evoluția și modernizarea metodelor de diagnostic odată cu timpul. Cu toate acestea, incidența TRP, variază între 0,02% - 0,4% [6], P.G. Calo et al. (1994) menționează o incidență de 0,03 - 0,6 %, iar autorii contemporani menționează că TRP constituie 1% dintre toate tumorile maligne [7].

TRP pot fi diagnosticate la orice vârstă, dar mai ales în intervalul 40 – 60 de ani. Deși nu au predilecție pentru sex, totuși, TRP, se întâlnesc de 1,52 ori mai des la femei decât la bărbați.

Etiopatogeneza. TRP constituie un grup heterogen de neoplasme care se dezvoltă în SRP și nu au apartenență a organelor retroperitoneale sau a cavității abdominale

precum ficatul, duodenul, pancreasul, splina, rinichii, glanda suprarenală, uretere și oase. De asemenea, sunt excluse metastazele maligne provenite din organe îndepărtate.

Originea grupului dat de tumori este considerată a fi, țesuturile moi, care sunt definite ca țesuturi extra-scheletice nonepiteliale reprezentate de: sistemul reticuloendotelial, glia și țesutul fibros conjunctiv. Țesutul moale este reprezentat de mușchii scheletici (voluntari), grăsimea, împreună cu vasele de hrănire. De asemenea, include sistemul nervos periferic, deoarece tumorile care apar din nervi periferici sau structuri componente ale acestora (de ex. teaca Schwann) sunt prezente ca mase de țesuturi moi și sunt similare atât în diagnosticul diferențial, cât și în abordarea terapeutică. Ontogenetic, țesutul moale este derivat în principal din mezoderm cu contribuții din neuroectoderm. *Ca și în cazul altor patologii oncologice, patogeneza și etiologia TRP nu este cunoscută definitiv.*

Deși patogenia și etiologia TRP rămâne pe deplin neclară, declanșarea procesului neoplazic se datorează: factorilor fizici și factorilor chimici, expunerea la radiații ionizante, imunodeficiența genetică / moștenită și dobândită. Datorită perioadei lungi de latență după expunerea la factorii declanșatori incriminați precum și a interacțiunii cu alți factori precum cei genetici, este dificil de a determina cauza exactă a apariției TRP.

Factori de mediu. Unul dintre cei mai agresivi factori de risc implicat în declanșarea sarcogenezei este considerat azbestul. Erbicidele din acid fenoxiacetic, clorofenolii și derivații acestora, 2 3 7 8- tetrachlorodibenzo-para-dioxin (TCDD) sunt implicați direct în sarcogeneza retroperitoneală. Legătura direct între contactarea clorurei de vinil și angiosarcomul hepatic a fost deja demostrată. Astfel clorura de vinil poate contribui și la dezvoltarea sarcoamelor retroperitoneale. Un alt factor de risc în declanșarea sarcogenezei este iradierea (Sindelar și colab., 1993). Astfel incidența sarcomului produs de radioterapie oscilează între 0,03% și 0,8% conform literaturii de specialitate (Argiris și colab.,1995). Cea mai des întâlnită formă de sarcom postradiațional este sarcomul pleomorf nediferențiat, care reprezintă aproape 70% de cazuri, urmate de fibrosarcom, tumoră malignă de teacă de nerv periferic și angiosarcomul.

În ciuda dovezilor incriminatorii că virusul herpetic 8 (HHV8) este factor cauzal al sarcomului Kapoși, rolul virusurilor oncogene în evoluția sarcoamelor retroperitoneale este încă slab înțeleasă. Apar în literatura de specialitate tot mai multe dovezi care pledează în favoarea implicării virusului Epstein-Barr în patogeneza tumorilor consituite din țesut muscular neted la pacienții cu sindrom de imunodeficiență sau cu imunosupresie indusă în cazul transplantului de organe (Lujan și Hoang, 2003). În plus, imunodeficiența dobândită soldată cu pierderea controlului imunologic local însoțit de limfedem cronic, fie congenital sau secundar mastectomiei radicale sau în unele maladii infecțioase de asemenea participă la patogeneza angiosarcoamelor (Naresh și colab. 2007). Un alt factor important căruia i se incriminează declanșarea dezvoltării TRP este factorul genetic. Au fost asociate numeroase boli genetice cu dezvoltarea tumorilor retroperitoneale (Legius și colab., 1994). Exemple clasice sunt neurofbromatoza tip 1și tip 2. Gena responsabilă pentru neurofibromatoza tipul 1 și tipul 2 sunt pe cromozomul17 și respectiv cromozomul 22.

Polipoza adenomatoasă familială (FAP) și sindromul Gardner, cauzate de mutațiile genei polipozei colice adenomatoase (APC), este adesea însoțită de fibromatoză mezenterică. Unele sarcoame retroperitoneal pot fi asociate cu sindroamele de cancer ereditare familiale (Scott și colab., 1996) [8].

Anatomia Spațiului Retroperitoneal. Spațiul retroperitoneal (SRP) este spațiul virtual delimitat anterior de peritoneul parietal, posterior – fascia endoabdominală, superior – diafragma, lateral – de inflexiunea peritoneului de pe peretele lateral al abdomenului pe cel posterior, iar inferior drept graniță virtuală servește linea terminalis pelvis.

Spațiul retroperitoneal este convențional împărțit: în 2 regiuni laterale, regiunea mediană ”vasculară” și partea posterioară a SRP, conținutul căreia este constituită din mușchii psoas mare drept și stâng, mai jos confluând într-un masiv muscular comun cu mușchii iliaci. Deși SRP în posterior este delimitat de fascia transversalis, care de fapt în această regiune poartă denumirea de fascia iliacă, fiind deseori implicată împreună cu mm. iliopsoas în procesul neoplazic, este atribuită conventional SRP.

La rândul său, fiecare regiune laterală prin fascii este împărțită în spațiul pararenal anterior (APR), perirenal și pararenal posterior (PPR)**.** În spațiul APR este amplasat colonul ascendent, duodenul, pancreasul și colonul descendent. Spațiul perirenal conține rinichii cu vasele renale de alimentație și limfatice, ureterele. Spațiul PPR conține țesut adipos. Regiunea mediană ”vasculară” se întinde între planurile transversale convenționale de la nivelul Th12 pâna la L4-5, lateral fiind limitate de regiunile laterale, iar posterior fiind coloana vertebrală. Acest spațiu găzduiește vasele magistrale ale abdomenului: aorta abdominală (Ao) și ramurile acesteia, vena cavă inferioară (VCI) și venele afluente acesteia, ducturi limfatice și trunchiul simpatic abdominal.

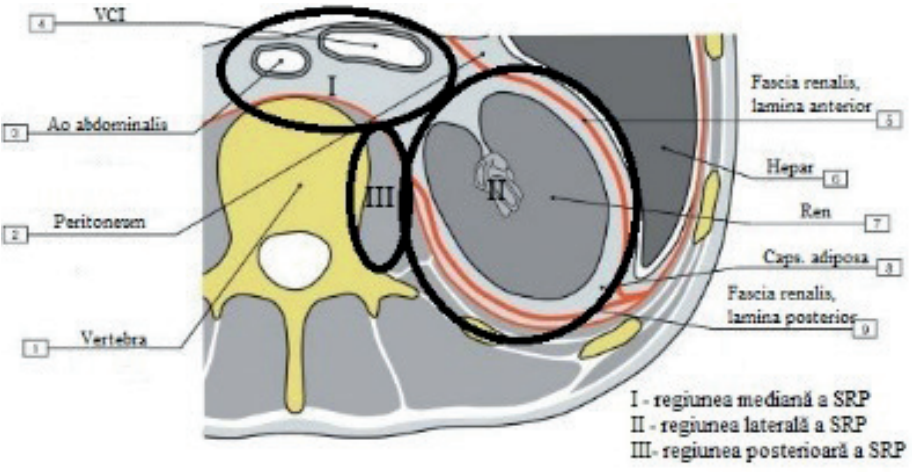


Fig.1. Spațiul retroperitoneal, reprezentare schematică

Aceste regiuni anatomice convenționale, delimitate prin planuri fasciale joacă un rol important în descrierea planurilor interfasciale și răspândirea colecțiilor patologice lichidiene sau purulente în SRP. Având în vedere că majoritatea proceselor neoplazice au caracter de creștere expansiv sau infiltrativ, tumorile nu respectă planurile interfasciale de răspândire, implicând în proces organele retroperitoneale, vasele și fasciile. Pentru a descrie topografia tumorilor în SRP, B B. Цвиркун, vine cu ideea originală de a delimita SRP utilizînd ca reper anatomic aorta abdominală, arterele renale și arterele iliace comune. În dependență de topografia dezvoltării tumorii, conform B B. Цвиркун, SRP este împărțit în 5 zone [9, 10]:

1. suprarenal pe stânga, având ca limite: superior – diafragmul; inferior - planul transversal de la nivelul arterei renale pe stânga; medial – aorta; lateral – peretele abdominal;
2. infrarenal pe stânga: superior - planul transversal de la nivelul arterei renale pe stânga; inferior – linia terminalis; medial – aorta și artera iliacă comună stângă; lateral – peretele abdominal;
3. spațiul interiliac: zona cuprinsă între arterele iliace comune și linia terminalis;
4. infrarenal pe dreapta: superior - planul transversal de la nivelul arterei renale pe dreapta; inferior – linia terminalis; medial – aorta și artera iliacă comună dreaptă; lateral – peretele abdominal;
5. suprarenal pe dreapta, având ca limite: superior – diafragmul; inferior - planul transversal de la nivelul arterei renale pe dreapta; medial – aorta; lateral – peretele abdominal;

Diagnosticul TRP.

Manifestările clinice ale TRP. **S**pațiul retroperitoneal vast, componentul tisular amorf al acestuia, face ca tumorile retroperitoneale să se dezvolte într-un silențium clinic o perioadă îndelungată. Astfel, tumorile retroperiotneale ajung să fie exagerat de mari la momentul diagnosticului, iar semnele clinice sunt nespecifice, de cele mai dese ori secundare, în dependență de topografia și relația tumorilor cu structurile anatomice adiacente.

Tumorile de mici dimensiuni sunt de obicei asimptomatice și pot fi detectate doar incidental. Odată cu cresterea tumorilor în dimensiuni, acestea, provoacă simptome ca urmare a compresiei sau invaziei organelor adiacente. Simptomele clinice ale tumorilor retroperitoneale sunt determinate de proprietățile specifice ale site-urilor de dezvoltare. Astfel

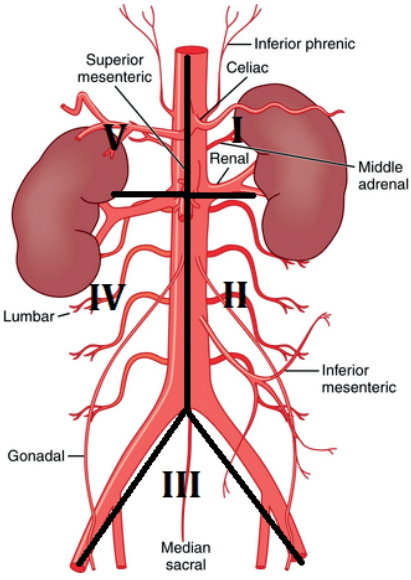


Fig.2. *Clasificarea zonelor retroperitoneale propusă de B. B. Цвиркун*

tumora poate exercita compresia sau infiltra vasele sanguine, nervii, alte organe sau structuri vitale, conducând la apariția simptomelor și sindroamelor corespunzătoare [11, 12].

Cel mai frecvent simptom cauzat de TRP este durerea. Durerea poate fi localizată în regiunea tumorii sau difuză, iradiind în toată cavitatea abdominală, în lombe sau în membrele inferioare. Durerile abdominale sau durerile de spate apar la 44–75% dintre pacienți. Natura durerii poate fi continuă sau intermitentă, acută sau sâcâitoare. Cu toate că durerea, ca simptom principal, se localizează în regiunea tumorii, de cele mai dese ori este dificil de a determina locația exactă a acesteia. Mecanismul prinicpal al apariției dureririi este compresia directă de către tumoră a structurilor anatomice retroperitoneale sau intraperitoneale, în timp ce hidronefroza ca urmare a compresiunii ureterale poate induce indirect dureri lombare de intensitate scăzută.

Sindromul dispeptic, se datorează simptomelor gastro-intestinale, cum ar fi greața, plenitudinea precoce postprandială, voma, constipația sunt frecvent observate la acești pacienți. Meteorismul și distensia abdominală poate apărea la aproximativ 35% dintre pacienți, iar în unele cazuri se poate dezvolta ocluzia intestinală prin compresia sau invazia exrinsecă a intestinului subțire sau colonului. Cașexia sau scăderea în greutate, slăbiciunea generală și oboseala se determină la 40–50% dintre pacienții cu tumori maligne retroperitoneale în stadiu avansat, comparativ cu numai 3% dintre cei cu boală în stadiu incipient.

Deseori, datorită amplasării în nemijlocita apropiere cu organele urinare sau chiar implicându-le în procesul tumoral, pacienții dezvoltă simptome urinare. Simptomele urinare des întâlnite sunt hematuria, poliuria, urinarea urgentă, urodinia sau disuria, în timp ce oliguria sau anuria sunt întîlnite în fazele terminale ale pacienților. Aceste simptome sunt cauzate de compresia tractului urinar, cu sau fără implicarea directă a rinichilor și ureterelor. Un alt sindrom dezvoltat ca urmare a blocării căilor urinare de către tumorile masive este sindromul uremic manifestat prin prurit cutanat sau abdomen acut fals.

Tumorile retroperitoneale cu răspândire spre pelvis pot comprima sau invada plexul sacral sau lombar, generând dureri de spate cu iradiere în membrele inferioare unilateral sau în ambele extremități inferioare. Compresia venelor și ducturilor limfatice pelviene duc la dezvoltarea edemului sau a varicelor membrelor infrioare, pelviene.

Febra, un alt simptom care a fost raportată la 10% dintre pacienții cu tumori retroperitoneale. Acesta se datorează necrozei intratumorale sau infecțiilor urinare dezvoltate ca urmare a urostazei. În mod clasic, febra este caracteristică proceselor limfoproliferative retroperitoneale.

În cazul când tumorile retroperitoneale comprimă vena portă sau venele hepatice, se dezvoltă ascita și apar varicele esofagiene care ulterior se pot complica cu hemoragie digestivă. Ocazional, se poate dezvolta hipoglicemia, mecanismul de dezvoltare datorâdu-se factorilor ”insulin-like” secretați de către unele sarcoame slab diferențiate sau prin utilizarea accelerată a acizilor grași de către tumorile

gigante cu metabolism intens. Dacă tumorile infiltrează pereții organelor cavitare ale abdomenului, pacienții pot dezvolta hemoragii gastrointestinale acute sau oculte. Uneori, tumorile retroperitoneale, sunt detectate la un examen fizic sau instrumental a pacienților cu balonări abdominale, a sațietății precoce și disconfortului abdominal. Aproximativ 30% dintre pacienții cu tumori retroperitoneale prezintă inițial o masă abdominală asimptomatică, în timp ce restul se adresează în momentul când tumora este deja palpabilă și este însoțită deja de simptome ”secundare”, dureri abdominale, simptome urologice sau gastrointestinale.

La momentul adresării, tumora abdominală poate fi detectată prin examinarea fizică în mai mult de 90% față de doar 5% din tumorile pelvine, care din cauza specificului anatomic pot fi palpabile prin tușeu rectal sau vaginal. Tumorile retroperitoneale în general nu participă în mișcările respiratorii.

Mobilitatea și consistența tumorilor sunt caracteristici importante sugestive pentru invazia tumorii în structurile anatomice adiacente ca: peretele abdominal, scheletul axial sau pelvin, planul muscular posterior al spațiului retroperitoneal. O tumoră dură la palpare și imobilă este de cele mai dese ori de natură malignă, în timp ce o tumoră moale și mobilă este mai mult caracteristică pentru o tumoră benignă sau de proveniență organică intraperitoneală, ca de exemplu GIST, leiomiomul intestinal sau cancerul colonic [11, 13].

Diagnosticul imagistic al TRP. Diagnosticul TRP este o adevărată încercare pentru medicii clinicieni. Pentru diagnostic, aceștia trebuie să parcurgă o cale decizională a semnelor clinice pro/contra caracteristice pentru TRP. Astfel pentru a stabili diagnosticul de TRP medicul clinician trebuie să excludă inițial caracterul metastatic al formațiunilor tumorale retroperitoneale și apartenența de organ ale tumorilor. Având în vedere că semnele clinice de cele mai dese ori sunt secundare, caracteristice organelor pe care tumorile fie le comprimă sau le invadează, diagnosticul TRP începe cu USG a cavității abdominale și spațiului retroperitoneal fiind metoda imagistică de debut.

Principalele metode imagistice pentru evaluarea acestor leziuni sunt tomografia computerizată (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN), care oferă informția necesară pentru a facilita diagnosticul diferențial, stadializarea tumorii și contribuie la definitivarea strategiei chirurgicale, precum și ghidarea biopsiilor la necesitate [14].

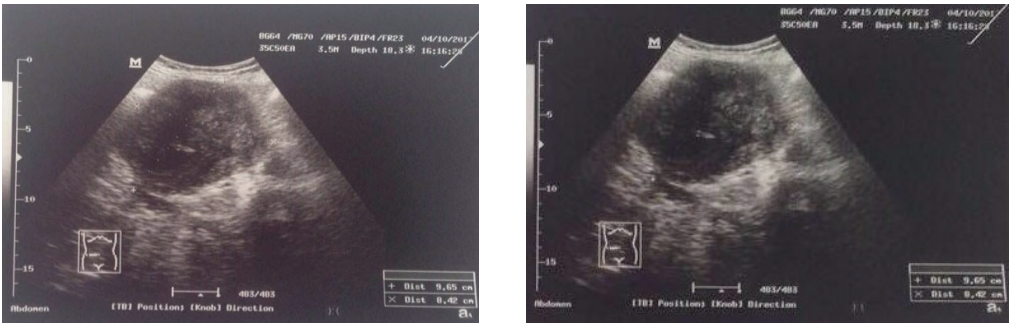


Fig.3. a. *Aspectul ultrasonografic al unei tumori lipomatoase a spațiului retroperitoneal*

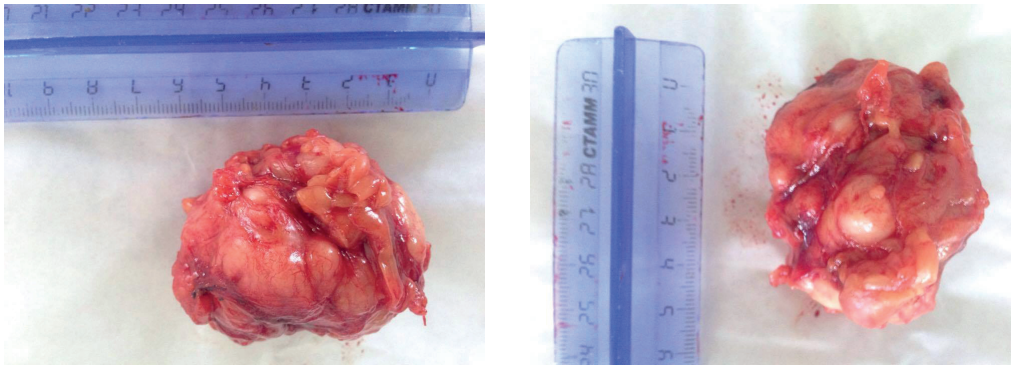


Fig.3. b. *Aspectul macroscopic al piesei operatorii înlăturate (Liposarcom)*

Tumorile retroperitoneale primare, în dependență de structura acestora și reprezentarea imagistică, sunt clasificate în solide și chistice. Leziunile solide pot fi împărțite în patru grupe, după originea histologică: mezenchimale, neuronale, vestigiale și limfoproliferative. Diagnosticul definitiv este stabilit doar în urma examenului histologic, imunohistochimic sau biologic, acesta fiind posibil doar în urma puncției biopsie ghidate ultrasonografic sau CT, sau în urma înlăturării chirurgicale a tumorii.

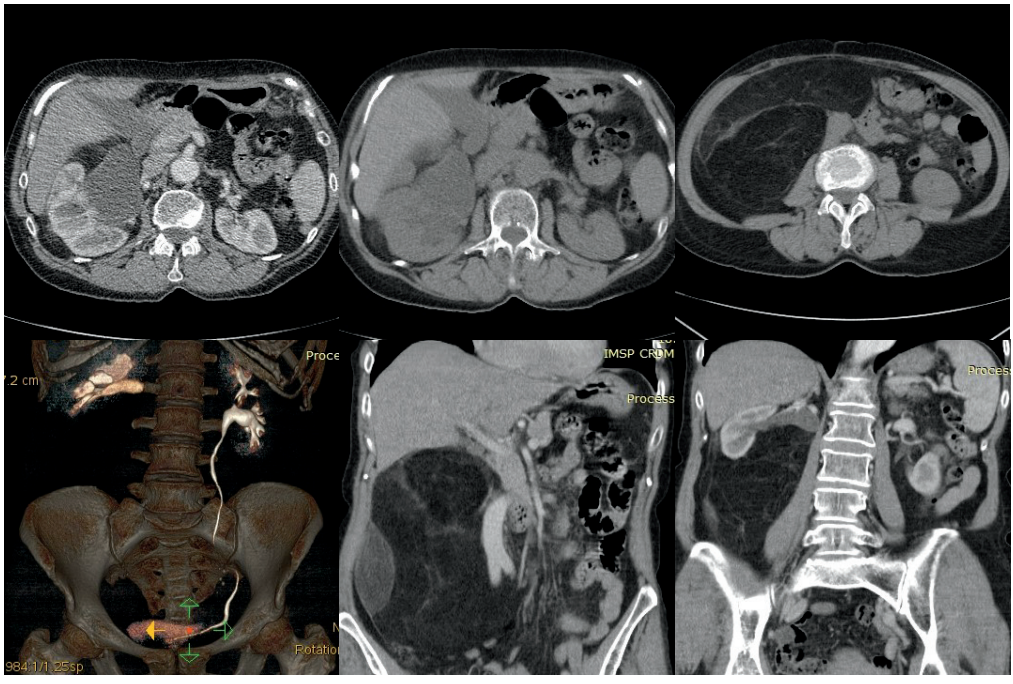


Fig.3. *Aspect CT al unei tumori retroperitoneale lipomatoase gigante. Rinichiul drept deplasat cranial, ureterul drept obstruat*

Clasificarea TRP. Ambiguitatea histologică a TRP, pune probleme importante în utilizarea unei clasificări unice. Actualmente TRP, sunt clasificate în baza tabloului histologic a tumorilor țesuturilor moi și tesutului osos, propusă și actualizată de către OMS (2013).

Fig.3. *Aspectul macroscopic al piesei operatorii înlăturate (Liposarcom)*

Clasificarea tumorilor țesuturilor moi din 2013, propusă de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), partajează aceste tumori în 12 grupe în funcție de histiogeneza lor, după cum urmează: tumori din țesut adipos, tumori fibroblastice / miofibrolastice, așa-numitele tumori fibrohistiocitare, tumori ale mușchiului neted, pericioase (perivasculare), tumorile musculare scheletice, tumori vasculare, tumori stromale gastrointestinale, tumori ale tecilor nervilor, tumori condro-osoase, tumori de diferențiere incertă și sarcoame nediferențiate / neclasificate. În funcție de comportamentul biologic al tumorilor, clasificarea OMS împarte fiecare grup în patru categorii: benigne, intermediare (local agresive), medii (rar metastazante) și maligne [15]. Gradul de malignitate (G) a tumorilor țesuturilor moi (conform clasificării OMS, 2013), se apreciază în baza sistemului FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer), care se bazează pe 3 factori:

- *diferențierea celulară:* se atribuie un scor de la 1 până la 3, în dependență de asemuirea celulară cu celulele țesuturilor sănătoase (un scor mai mic înseamnă că celula tumorală are un grad înalt de asemănare cu celula normală). Anumite tipuri de sarcom primesc automat un scor mai mare;
- *numărul de celule mitotice:* câte celule canceroase se văd divizate sub microscop; având un scor de la 1 la 3 (un scor mai mic înseamnă că au fost văzute mai puține celule divizate);
- *necroza tumorală:* se atribuie un scor de la 0 la 2 în dependență de gradul de necroză tumorală (un scor mai mic înseamnă că există mai puțin țesut mort).

Tabelul 2. Sistemul de determinare a gradului de malignitate G conform FNCLCC*

Gradul de diferențiere tumorală	**Caracteristici**
Scor 1	Sarcom asemănător cu țesutul mezenchimal obișnuit (de exemplu, liposarcomul bine diferențiat)
Scor 2	Sarcom cu tipologia histologică sigură (de exemplu, liposarcomul mixoid)
Scor 3	Sarcom embrionar și nediferențiat, sarcom de tip dubios și sarcomul sinovial
Numărul mitozelor celulare	
Scor 1	0–9 mitoze per 10 HPF
Scor 2	10–19 mitoze per 10 HPF

Scor 3	≥20 mitoze per 10 HPF
Gradul de necroză tumorală	
Scor 0	Date de necroză tisulară absentă
Scor 1	<50% din tumoră necrotizată
Scor 2	≥50% din tumoră necrotizată

*FNCLCC = Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer; HPF = high-power field.

Clasificarea dată este complexă și incomodă în utilizare, ea fiind utilizată de către medicii morfopatologi. Astfel, pentru utilizarea cotidiană a medicilor clinicieni se dă predilecție clasificării internaționale TNM.

Clasificarea TNM*:

T1 – dimensiunile tumorii <5 cm;

T2 – dimensiunile tumorii >5 cm, dar <10 cm;

T3 – dimensiunile tumorii >10 cm, dar <15 cm;

T4 – dimensiunile tumorii > 15 cm;

Nx- ganglionii limfatici regionali nu sânt evaluați;

N0 – metastaze absente în ganglionii limfatici regionali;

N1 – metastaze în ganglionii limfatici regionali;

M – prezența metastazelor

M0 – focare metastatice la distanță lipsesc;

M1 – focare metastatice la distanță prezente;

* Clasificarea TNM a tumorilor maligne, Ediția a VIII-a, James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind coordonatorul ediției în limba română: Rodica Anghel. PRIOR 2017 [5].

Tratamentul TRP. TRP cuprind un grup heterogen de tumori rare, majoritatea dintre ele (80%) fiind maligne. Dezvoltate în spațiul retroperitoneal, de cele mai dese ori constituie o provocare clinică datorită dimensiunilor de obicei mari, locației problematice (nemijlocita apropiere de structuri anatomice de importanță vitală) și implicare multiorganică [16]. Atât pentru tumorile benigne cât și pentru cele maligne, excizia tumorii retroperitoneale este tratamentul de elecție.

O rezecție chirurgicală completă macroscopic (R0) rămâne standardul de aur în managementul sarcomului retroperitoneal localizat. Totuși, acest lucru poate fi dificil de realizat având în vedere dimensiunile tumorii și caracterul expansiv al acestora. Pentru a asigura radicalitatea actului operator deseori este necesar de a efectua operații combinate cu rezecția *en bloc* cu organul implicat în tumoră sau protezarea vaselor magistrale implicate în proces. Chiar și cu această abordare, rata de recurență locală variază între 22 și 84% [17, 18]. Pentru tumorile gigante sau în cazul în care invadează mai multe organe vitale astfel tumora fiind nerezecabilă, National Comprehensive

Cancer Network (NCCN) recomandă chimioterapia neoadjuvantă sau radioterapie (RT), pentru a induce un răspuns, urmată de rezecție, dacă este posibil. NCCN recomandă să se ia în considerare întotdeauna rezecția focarelor metastatice resecabile, dacă tumora primară poate fi extirpată. Dacă tumora rămâne nerezecabilă după terapia neoadjuvantă sau este progresivă, posibilitățile de tratament sunt următoarele:

- Chimioterapia paliativă
- RT paliativă
- Tratament chirurgical paliativ pentru controlul simptomelor (”debulking surgery”)
- Observație în dinamică a pacientului

Factorii de prognostic. Înainte de planificarea managementului general al sarcoamelor retroperitoneale, este important de a analiza caracteristicile de bază ale tumorii care sunt asociate cu prognosticul bolii. Este bine documentat faptul că prognosticul este definit de gradul de diferențiere a sarcomului, indiferent de subtipul histologic. În majoritatea studiilor, activitatea mitotică este criteriul principal folosit pentru a descrie gradul tumorilor. Nu este surprinzător, că speranța de viață la 5 ani este invers proporțională cu activitatea mitotică în cadrul acestor tipuri de tumori. Singer și colab., în studiul său, împarte tumorile în grupuri bazate pe numărul de mitoze la 10 HPF (high-power fields). Speranța de viață la pacienții cu tumori din grupul cu cele mai multe mitoze (32%) a fost mai mică decât a celor din grupul în care numărul de mitoze erau mai puține (84%). Un alt factor important de prognostic este marginea de rezecție. Rezecția completă (R0) rămâne singura șansă pentru supraviețuirea pe termen lung. Într-un raport recent al MD Anderson Cancer Center care a inclus o serie mare de pacienți, s-a constatat că tumorile multi-centrice (multinodulare) determină o rată de supravețuire la 5 ani mult mai joasă (31%) comparativ cu cele uninodulare (60%) [19, 20].

Dispensarizarea bolnavilor cu TRP. În urma tratamentului chirurgical radical aplicat, monitorizarea pacienților prin CT cu contrastare a toracelui, abdomenului și pelvisului este utilă pentru detectarea recurenței locale sau a bolii metastatice. Intervalul pentru urmărire este, la fiecare 3-6 luni pentru primii 5 ani urmată de investigații anuale ulterior. Cu toate acestea, strategia se bazează pe consensul general, deoarece nu există date specifice privind eficiența urmăririi de rutină. Întrucât riscul de recurență nu are o vârstă ”platou”, urmărirea ar trebui să fie de cel puțin 10 ani sau chiar mai mult. În special, pentru pacienții mai tineri, în cazul, în care riscurile de radiații cauzate de multiple examene CT pot cauza o anumită îngrijorare, urmărirea poate fi efectuată cu RMN al abdomenului și pelvisului, suplimentar CT al toracelui. Recurențele pot fi dificil de detectat, în special, dacă sunt de volum mic sau sunt asociate cu anse intestinale, mai ales pentru liposarcoame. Astfel, orice formațiune nodulară cu densitate caracteristică grăsimii sau modificări în atenuarea tumorilor lipomatoase trebuie luate în considerare cu suspiciune. Toate studiile imagistice relevante efectuate înainte de rezecția RPS primar ar trebui obținute și revizuite, la fel ca și toate studiile imagistice ulterioare. [21]

Bibliografie

1. I. Vasile, D. Vîlcea, R. Nemeş, T. Curcă, M. Paşalega, F. Calotă, T. Paraliov, C. Meşină „Tumorile retroperitoneale primitive - probleme de diagnostic şi tratament," Chirurgia, pp. 27-33, 2005.
2. Popovici A., Angelescu N., Tratat de patologie chirurgicală, vol. vol.2, București: Editura Medicală, 2001, pp. 1814-1826.
3. Setlacec D., Proca E., Popa C., Primitive Retroperitoneal Tumors, București: Editura Medicală, 1986.
4. Rasulov RI, Dvornichenko V. V., Muratov A.A., Songolov GI, Mozgunov D. V., „Неорганные забрюшинные опухоли: прошлое и настоящее". Сибирский медицинский журнал, nr. Nr.7, pp. 5-14, 2015.
5. Ş. V., „Diagnosticul tumorilor retroperitoneale primitive: reviul literaturii." Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, Vol. %1 din %22-3, pp. 59-60, 2018.
6. Абдуллаева Азиза, „Хирургическое и комбинированное лечение неорганных забрюшинных опухолей: дис. … в виде научного доклада канд" Москва, 2011.
7. О.И. Каганов, „Результаты хирургического лечения больных с диагнозом "Опухоль забрюшинного пространства", Известия Самарского научного центра РАН, vol. 17 № 2 (3), pp. 3-9, 2015.
8. C.-H. Luo, Retroperitoneal Tumors clinical management, Beijing: Springer, 2018, pp. 18-19.
9. З.Р.А., Эпидемиология неорганныхз абрюшинных опухолей, vol. № 1., P. P. Р.А. Зубков, Ed., Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2008, pp. С. 57-59.
10. C. V. Vashakmadze L. A., "Current clinical aspects, diagnosis and treatment of nonorganic retroperitoneal tumors", vol. 3, Oncosurgery, 2011, pp. 44-54.
11. Luo CH., Miao C., Characteristics and Clinical Manifestations of Retroperitoneal Tumor., Dordrecht: Springer, 2018.
12. Gâtita C. E., Georgescu I., Nemes R, „Difficulties in diagnosis of primitive retroperitoneal tumors," Current Health Sciences Journal., vol. 36, nr. 3, pp. 1-5, 2010.
13. Vashakmadze L.A., Cheremisov V.V. KV. CURRENT CLINICAL ASPECTS, „CURRENT CLINICAL ASPECTS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NONORGANIC RETROPERITONEAL TUMORS.," Oncosurgery., nr. 3, p. 44–54, 2011.
14. Mota MMS, Bezerra ROF, Garcia MRT, „Practical approach to primary retroperitoneal masses in adults.," Radiol Bras., vol. 51, nr. 6, p. 391–400., 2018.
15. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, eds. , „WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed.," World Health Organization Classification of Tumours, vol. vol 5., 2013.

16. Cormier JN, Pollock RE. , „Soft tissue sarcomas.," CA Cancer J Clin., vol. 54, pp. 94-109, 2004.

17. Gronchi A., Lo Vullo S., Fiore M., et al. „Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients.," J Clin Oncol., vol. 27, pp. 24-30, 2009.

18. Bonvalot S, Miceli R, Berselli M, et al. „Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control" Ann Surg Oncol, vol. 17, p. 1507–14, 2010.

19. Anaya DA, Lahat G, Liu J, et al. Multifocality in retroperitoneal sarcoma: a prognostic factor critical to surgical decision-making. Ann Surg. „Multifocality in retroperitoneal sarcoma: a prognostic factor critical to surgical decision-making" Ann Surg., vol. 249, nr. 1, pp. 137-142, 2009.

20. John E. Mullinax, Jonathan S. Zager, and Ricardo J. Gonzalez „Current Diagnosis and Management of Retroperitoneal Sarcoma" Cancer Control, vol. 18, nr. 3, pp. 177-187, 2011.

21. C. Messiou, E. Moskovic, D. Vanel, C. Morosi, R. Benchimol, D. Strauss, A. Miah, W. van Houdt, S. Bonvalot, „Primary retroperitoneal soft tissue sarcoma: Imaging appearances, pitfalls and diagnostic algorithm" EJSO, vol. 43, pp. 1191-1198, 2017.

CAPITOLUL

VII

CANCERUL COLORECTAL

Ştepa Serghei, Ghervas Vadim

Cancerul colorectal este o boală care poate fi prevenită.

Etiopatogeneza

Cancerul colorectal este o boală multifactorială. În procesul cancerogenezei sunt implicați factorii genetici, factorii mediului ambiant (inclusiv dieta) și bolile inflamatorii ale colonului și rectului.

Multe date privind genetica cancerului colorectal rămân nedescoperite, ultimele cercetari indică faptul ca factorii genetici sunt predominanți pentru cancerul colorectal.

Factorii nutriţionali: Este stabilită legătura directă între conţinutul în raţia alimentară a lipidelor şi proteinelor de origine animală, care sub acţiunea florei intestinale se transformă în b-glucuronidaza, azoreductaza, steroli neutri, considerate drept substanțe cancerogene şi nivelul morbidităţii cancerului colorectal.

Utilizarea în alimentaţie a produselor vegetale ce conţin vitamine, antioxidanți, pectină şi celuloză activează fermentul benzpirenhdroxilază (produs în ileon), măresc volumul conţinutului intestinal și respectiv micşorează concentraţia cancerogenilor interni şi externi (benzpiren, nitrozamine, aflatoxine etc.).

Vârsta: La circa 5-10% din persoanele mai în vârstă de 40 de ani apar adenoame rectocolice, cu vârsta crescând şi incidenţa adenoamelor, care la vârsta de 50-59 de ani afectează circa 35% din populaţie.

Obezitatea și stilul de viață, cum ar fi fumatul, consumul de alcool și sedentarismul, au fost, de asemenea, asociate cu un risc crescut de cancer colorectal. Fumatul a fost pozitiv asociat cu adenoamele colorectale, care sunt leziuni precursoare pentru cancerul colorectal. Consumul ridicat de alcool este asociat cu un risc crescut de cancer colorectal, asocierea a fost semnificativă numai pentru consumul de alcool de 30g sau mai mult zilnic. În comparație cu nebăutorii fără istoric familial, persoanele care au consumat 30 g/zi sau mai mult și care au avut o istorie familială de cancer colorectal au avut un risc relativ pentru cancerul de colon de 2,80.

O meta-analiză a studiilor de caz-control și de cohortă a identificat diabetul ca un factor de risc independent pentru cancerul de colon și rectal.

Este raportată asocierea dintre indicele de masă corporală (IMC) și riscul apariției adenoamelor colorectale și a cancerului. Cercetătorii au ajuns la concluzia că masa corporală poate spori carcinogeneza colorectală în stadii relativ incipiente, în special la bărbați.

Procesele inflamatorii cronice ale intestinului: colita ulceroasă - riscul de îmbolnăvire de cancer rectocolic în caz de colită ulcerativă este de 5-10 ori mai mare, comparativ cu restul populaţiei.

Boala Crohn (colita granulomatoasă, ileita terminală) - măreşte de 20 ori posibilitatea dezvoltării cancerului în acelaşi segment colonic, dezvoltarea cancerului rectocolic pe fondalul acestei maladii este legată de deficitul imunitar şi inflamaţia cronică a mucoasei intestinale.

Adenoamele: Majoritatea cercetărilor, prin numeroase argumente clinice, histopatologice, demonstrează transformarea malignă a polipilor colorectali, considerând adenoamele stări precanceroase, care necesită în mod obligatoriu tratament chirurgical cu scopul profilaxiei cancerului rectocolic.

Factorii genetici: O descriere mai amănunțită despre transformarea molecular-genetică a polipilor adenomatoși a fost caracterizată de Vogelstein și Fearon încă în anul 2004.

Mecanismul de pornire este o mutație a genei APC (gena polipozei adenomatoase), care a fost descoperită la persoanele cu polipoză adenomatoasă familială (FAP). Proteina codificată de gena APC este importantă în activarea oncogenei c-myc și ciclinei D1, care conduce progresia la fenotipul malign.

Deși FAP este un sindrom ereditar rar, reprezentând doar aproximativ 1% din cazurile de cancer de colon, mutațiile APC sunt foarte frecvente în cazurile de cancer colorectal sporadic.

În plus față de mutații, evenimente epigenetice, cum ar fi metilarea anormală a ADN-ului, pot provoca, de asemenea, inactivarea genelor supresoare tumorale sau activarea oncogenelor. Aceste evenimente compromit echilibrul genetic și, în final, conduc la transformări maligne.

Alte gene importante în carcinogeneza colonului includ oncogena KRAS, pierderea heterozigozitatii (LOH) în cromozomul 18, care conduce la inactivarea genei de supresie a tumorii SMAD4 (DPC4) și DCC (eliminată în cancerul de colon). Deletia cromozomul 17p și mutațiile care afectează gena supresoare tumorală p53 conferă rezistență la moartea programată a celulelor (apoptoza) și sunt considerate evenimente tardive în carcinogeneza colonului.

Un subgrup de cancere colorectale este caracterizat prin repararea deficientă a ADN-ului neadecvat(dMMR). Acest fenotip a fost legat de mutații ale genelor, cum ar fi MSH2, MLH1 și PMS2. Aceste mutații conduc la așa-numita instabilitate microsatelită de înaltă frecvență (MSI-H), care poate fi detectată cu ajutorul unui test imunohistochimic. MSI-H este un semn distinctiv al sindromului ereditar de cancer de colon nonpolipozic (HNPCC, sindromul Lynch), care reprezintă aproximativ 6% dintre toate cazurile de cancer de colon. MSI-H se găsește, de asemenea, la aproximativ 20% dintre cancerele de colon sporadice.

Sindroamele ereditare polipoase

- Adenomatoase:

- cu transmitere dominantă autosomală Sindromul Gardner; Sindromul Oldfield;
- cu transmitere autosomală recisivă Sindromul Turcot.

- Hamartoamatoase- Sindromul Peutz-Jeghers

Stările precanceroase

Către maladiile precanceroase colorectale, a tomacului sunt definite ca modificări celulare care le fac mai susceptibile pentru a se maligniza, dar aceste afectiuni încă nu sunt cancer. Netratate, aceste stari, sporesc riscul de aparitie a cancerului colorectal.

Leziunile sau starile precanceroase definitorii în dezvoltarea cancerului colorectal sunt polipii care reprezinta leziuni anormale a mucoasei colorectale, care conform ultimei clasificări CIM-O pot avea displazie ușoară (de grad scăzut) ceea ce denotă că celulele sunt ușor anormale și displazie severă (de grad inalt) ceea ce înseamnă că celulele arată foarte anormal, mai aproape ca structura de celulele canceroase.

NB. Displazia moderată a fost exclusă din ultima clasificare morfologica (anii 2008-2019).

1. Polipi colorectali (conform morfologiei):

a. Adenom tubular - aproximativ 70 la sută din polipi sunt adenomatoși, cel mai frecvent întâlnit tip de polip colorectal. Deși un procent mic de adenoame tubular sunt confirmați morfologic ca maligni, practic toți polipii malignizati, inițial au fost adenoame tubulare. Un „avantaj" este ca procesul pentru ca polipii adenomatoși să se transforme în cancer colorectal durează de obicei mulți ani (8-12), astfel screeningul populational poate diagnostica aceste stări, interveni prompt, iar ca într-un final să obțină scopul final al screeningului, micșorarea mortalității specific (prin cancer colorectal).

b. Polip hiperplastic – este cel mai „inofensiv„ tip de polip, cu un risc scăzut de malignizare, dar care de obicei diagnosticați endoscopic sunt rezecați și cu examen histopatologic.

c. Adenomul „serat" sau „zimțat" - are o configurație zimțată, asemănătoare unui polip hiperplastic, dar cu epiteliu displastic la porțiunea superioară a criptelor, sunt de obicei plan/plați, greu detectabili, în special, dacă sunt localizați în hemicolonul drept, au potențial de malignizare.

d. Polipul inflamator sau pseudopolip - apare de regula la persoanele care au boli inflamatorii colorectale (colite, rectite, CUN) acești polipi nu sunt „adevărați" desi tabloul endoscopic este caracteristic unui polip „clasic". Aceștia ca reacție la inflamația cronică a mucoasei colorectale. Polipii inflamatori sunt benigni și, în general, nu prezintă riscul de a se dezvolta în cancerul de colon. Odată cu tratarea maladiei de bază (exemplu CUN), acestea nu necesită tratament miniinvaziv – rezecție endoscopică.

*e. **Adenomul vilos (adenom tubulovilos)*** - cca. 15% din polipii detectați în screeningul cancerului colorectal sunt reprezentați de adenoame viloase/ tubuloviloase. Adenomul vilos/tubulovilos are aspectul unor proiecții mai franjurate (vizual endoscopic se prezintă ca "alge marine", mobile, moi, fragile) iar adenomul tubulo-vilos are structură combinată tubulară și viloasă în proporție de 80/20%, respectiv 20/80%. Aceștia prezintă un risc sporit de malignizare.

La examenul endoscopic, clasificarea macroscopic uzuala a polipilor determinați în colon și rect se face confortm clasificarii aprobate în anul 2000 la Paris, conform careia leziunile mucoasei colorectele endoscopic se divizează în:

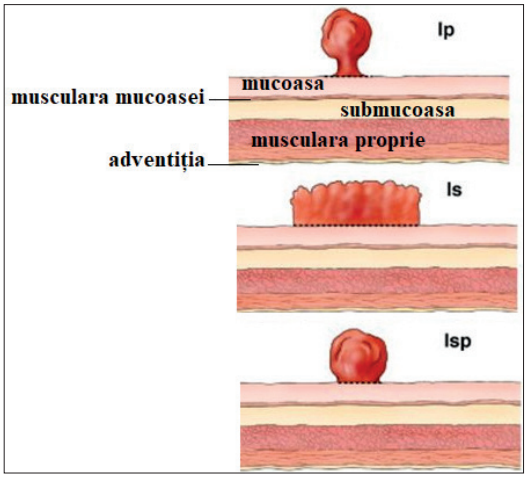


Fig.1. *Leziunile supradenivelate (Paris 2000)*

a. 0-I formele supradenivelate a leziunilor:

- 0-Ip pediculat
- 0-Is sesil
- 0-Isp semipediculat

b. 0-II formele plan/plate a leziunilor (figura 2):

- 0-IIa leziune plan/plata usor supradenivelată
- 0-IIb leziune complet plan/plată
- 0-IIc depresiv superficial

NB! Pot fi diverse combinații dintre formele descrise mai sus (exemplu 0-IIa+Is, 0-IIa+c etc.)

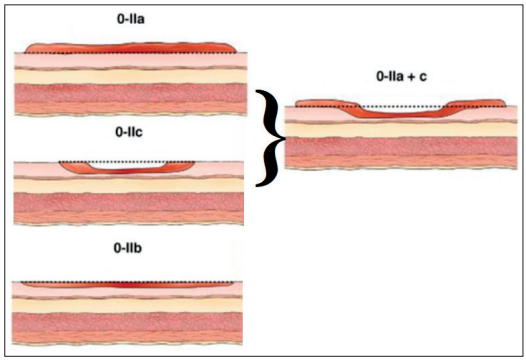


Fig.2. *Leziunile plan/plate (Paris 2000)*

c. 0-III indică forme excavate (subdenivelate) a leziunilor (figura 3):

- 0-III Excavat / ulcerat

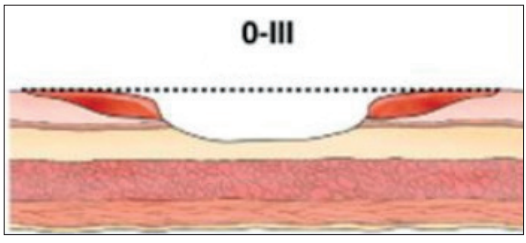


Fig.3. *Leziunile excavate (subdenivelate) (Paris 2000)*

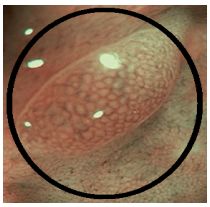
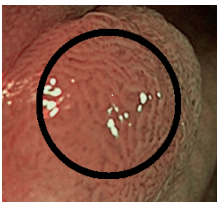
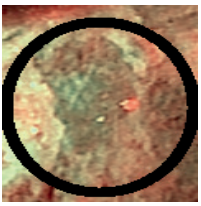
NB. De menționat un moment important cu privire la clasificarea de la Paris a leziunilor mucoasei colorectale, având în vedere lipsa de precizie în măsurători (lipsește scara de gradare a dimensiunilor).

Astfel, dacă o leziune supradenivelată, este mai înaltă decât forcepusul deschis pentru biopsie (2,5 mm), atunci aceasta este catalogată drept sesilă (0-I), iar dacă înălțimea leziunilor este mai mică, atunci este catalogată drept plan/plată (0-II).

O ultimă clasificare a leziunilor mucoasei colorectale, dar nu mai puțin importantă, este clasificarea dată de examenul endoscopic a mucoasei în regim special imagistic, cu bandă îngustă în care lumina albastră specifică permite apreciarea desenului capilar (suprafața leziunii) astfel clasificarea în regim NBI sau NICE (în dependență de producătorului endoscoapelor) permite efectuarea diagnosticului diferențial – polip hiperplazic, adenom, cancer cu o acuratete sporită în timpul investigației endoscopice.

Tabelul 1. Clasificarea leziunilor mucoasei conform clasificăii în lumina de bandă îngustă

Caracteristica	Tipul 1-SANO I	Tipul 2-SANO II	Tipul 3-SANO III
Culoarea leziunii	Identic sau ușor mai deschisă la culoare ca fundalul	Culoare albastră-maro față de fundal	Culoare albastră-maro mai accentuată cu zone liniare albe, asimetrice
Desenul capilar	Nepronunțat sau circular, simetric prezent în toată structura polipului	Vase albastre/brune care inconjoară oval zone segmentare mici de culoare albă	Desenul vascular (capilar) asimetric sau absent
Suprafața (patternul)	«Pete» întunecate sau albe de dimensiuni uniforme, omogene.	Structuri albe ovale, tubulare sau ramificate înconjurate de vase (capilare) albastre.	Suprafața amorfa, textura lipseste.
Concluzia endoscopică	**Polip hiperplazic**	**Adenom**	**Cancer**
Reprezentare schematică			

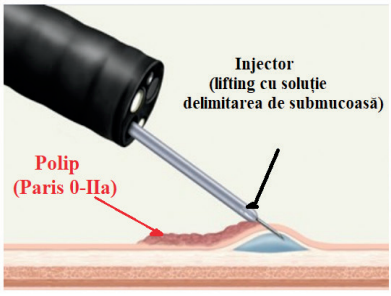
Tablou endoscopic			

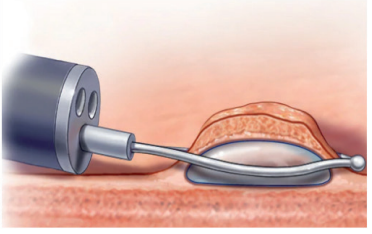
Tratamentul endoscopic miniminvaziv al polipilor

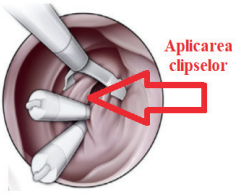
La ora actuală metoda uzuală de intervenție chirurgicală miniinvazivă în cazul tumorilor benigne colorectale este rezecția endoscopică a mucoasei (REM) sau denumirea "popular" polipectomie endoscpică.

În general, o rezecție endoscopică a mucoasei se realizează în felul următor:

- la prima etapă se efectuază o revizie a leziunii oncologice (polipului) pentru apreciarea formei de creștere (clasificarea Paris), dimensiunilor și examenul în regim NBI (după caz)
- se aplică printr-un injector special cu ac fin o solutie la baza leziunii (circular) pentru a realiza lifting, ceea ce permite îndepărtarea de la submucoasă a leziunii (polipului)
- cu ajutorul ansei de rezectie se aplică cu ajutorul endoscopului usual se fixeaza si in regim de tăiere și coagulare adaptate la dimensiunile, tipul și localizarea polipului se realizează rezecția endoscopică cu extragerea din lumen și examinarea histopatologică a piesei rezectate
- după caz, baza rezecției poate fi coagulată și aplicate clipse hemostatice (inchiderea defectului)
- ulterior, după revizia și controlul hemostazei, se extrage colonoscopul și pacientul este monitorizat minim 24 de ore postintervențional.







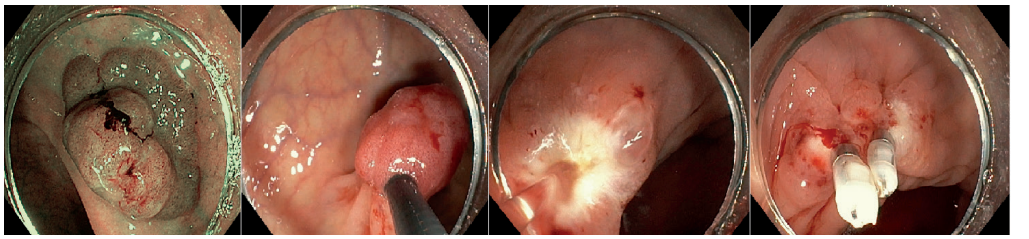


Fig.5. *Rezecția endoscopică a polipului rectal cu aplicarea clipselor hemostatice (sursa foto IMSP INstitutul Oncologic Centru de screening)*

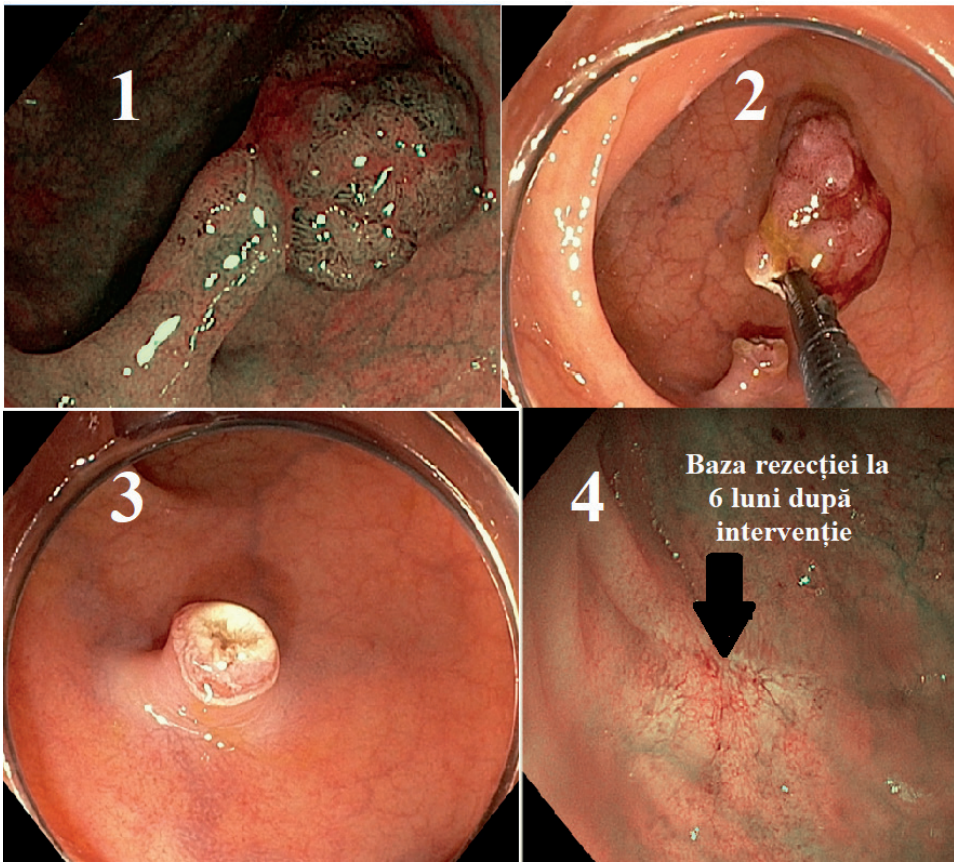


Fig.6. *Rezecția endoscopică a polipului pediculat (Paris 0-Ip) și VCS control la 6 luni (sursa foto IMSP INstitutul Oncologic, Centru de screening)*

2. Sindroamele ereditare colorectale – sunt reprezentate de afectiuni rare, dovedite ca stări precanceroase colorectale. Aceste sindroame sunt cauzate de o mutație genetică, care poate fi transmisă de la părinți la copii.

a. Sindromul Lynch (cancerul colorectal ereditar nonpolipozic) este cel mai frecvent tip de sindrom colorectal ereditar. În colon sau rect se dezvoltă un polip solitar

sau câțiva polipi, care malignizează mai rapid decât polipii în cazurile neafectate de sindromul Lynch. Mutația genei MLH1 provoacă sindromul Lynch. Bărbații și femeile cu mutație în MLH1 au un risc de 52-82% pe viață (până la 70 de ani) de a dezvolta cancer colorectal. Sindromul Lynch este asociat cu un risc de 30% de apariție al celui de al doilea cancer de colon sau de rect timp de 10 ani de la primul cancer. Femeile au un risc de 25-60% pe durata vieții pentru cancerul endometrial și 4-13% pe viață pentru cancerul ovarian. Persoanele cu sindromul Lynch prezintă, de asemenea, un risc crescut pentru alte tipuri de cancer care includ cancerul stomacului, tractul urinar, ovarele, intestinul subțire, pancreasul sau căile biliare, glandele sudoripare și creierul. Persoanele cu sindromul Lynch tind, de asemenea, să aibă mai mulți polipi de colon precanceroși care cresc mai repede decât la indivizii fără sindromul Lynch. Din acest motiv, persoanlele cu sindromul Lynch ar trebui să efectueze colonoscopii frecvente, (la 12-24 luni) chiar dacă nu au fost diagnosticate careva stări patologice a mucoasei colorectale la examenele anterioare. Mutațiile din gena MLH1 sunt moștenite într-un tipar autosomal dominant, ceea ce înseamnă că fiecare rudă de gradul întâi, precum fratele/sora sau copiii au o șansă de 50% de a moșteni această mutație, iar testele genetice sunt recomandate rudelor adulte.

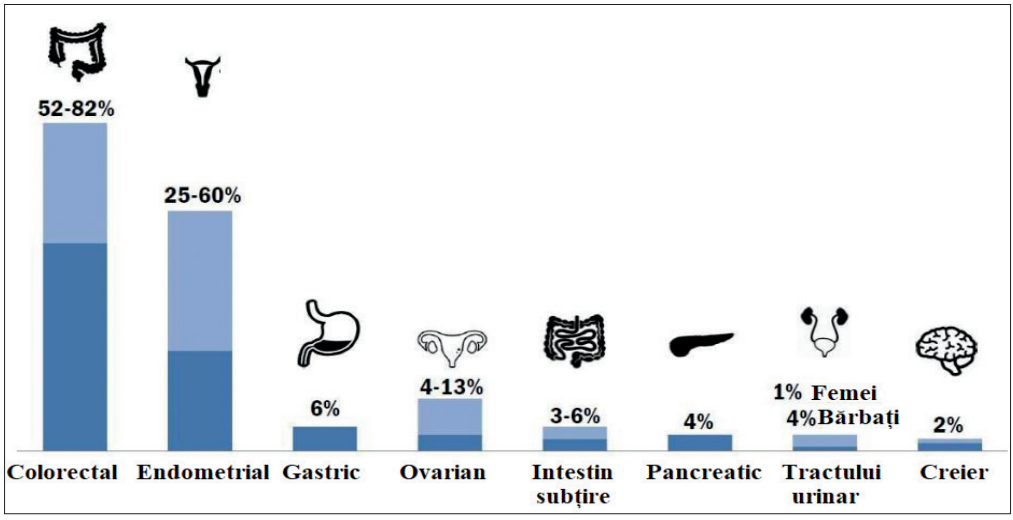


Fig.7. *Riscul dezvoltarii cancerului in sindromul Lynch mutația genei MLH1*

b. Polipoza adenomatoasă familială (PAF) - este o patologie moștenită caracterizată de polipi colorectali (de la citeva zeci la citeva mii) care duc implicit la dezvoltarea cancerului colorectal. Persoanele cu tipul clasic de polipoză adenomatoasă familială au mucoasa colorectală afectată de polipi noncancerosi începînd cu perioada de adolescență. Acești polipi nediagnsoticați au un potential de malignizare sporit, în timp devin canceroși. Vârsta medie la care un individ dezvoltă cancer de colon în polipoza adenomatoasă clasică este de cca. 39 de ani.

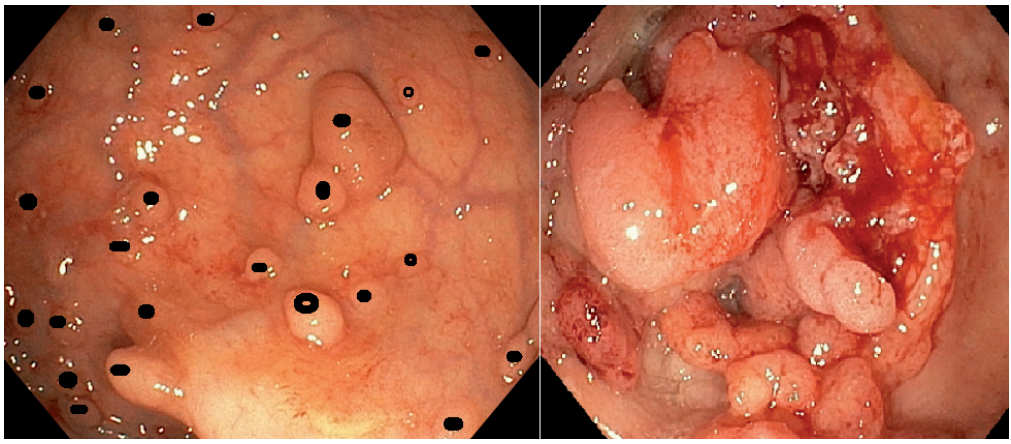


Fig.8. *Pacient de 30 de ani cu polipoză adenoamtoasă familială în rectul mediu pe o suprafață de cca. 5 cm. Peste 20 de polipi (figura din stânga) în rectul superior cu implicarea rectosigmei malignizare pe fond de adenom (figura din dreapta), sursa foto IMSP Institutul Oncologic, Centru de screening*

c. Sindromul Peutz-Jeghers determină creșterea și dezvoltarea unor polipi noncanceroși numiți hamartoame în tractul gastrointestinal. Acești polipi denotă un risc crescut de a dezvolta anumite tipuri de cancer, inclusiv cancerul colorectal. Mutațiile genei STK11 provoacă nemijlocit sindromul Peutz-Jeghers. Gena STK11 este o genă supresoare a tumorii, ceea ce înseamnă că, în mod normal, împiedică celulele să crească și să prolifereze necontrolat. O mutație a acestei gene modifică structura sau funcția proteinei STK11, perturbând capacitatea acesteia de a restrânge diviziunea celulară. Creșterea necontrolată a celulelor conduce la formarea de polipi necanceroși (ca prima etapă) ulterior dezvoltarea tumorilor maligne la persoanele cu sindromul Peutz-Jeghers.

d. Sindromul Gardner este o formă de polipoză adenomatoasă familială (PAF), care se caracterizează prin dezvoltarea polipilor colorectali multipli și diverse tipuri de tumori, atât benigne, cât și maligne. Persoanele afectate de sindromul Gardner au un risc ridicat de a dezvolta cancer colorectal la o vârstă fragedă (sub 40 de ani). De asemenea, acestea prezintă un risc crescut de a dezvolta alte tipuri de cancer legate de FAP (intestinul subțire, stomacul, pancreasul, tiroida, SNC, ficatul, căile și vezicula biliară, suprarenala). Mai sunt descrise un șir de anomalii in sindromul Gardner – dentare, osteoame, chisturile epidermoide, fibroame, lipoame și tumori desmoide. Este cauzată de modificări (mutații) în gena APC și moștenită autosomal dominant.

3. Procesele inflamatorii ale mucoasei – colita ulceraosa nespecifică (CUN) reprezintă o boală inflamatorie a intesinului (BII) se caracterizează prin inflamație anormală a suprafeței interne a mucoasei colorectale, pe fondul procesului inflamator apar ulcere multiple. Deși CUN apre de obicei pâna la vârsta de 30 de ani, aceasa se poate dezvolta la orice varstă.

Colita ulceraosa nespecifica este o formă comună a BII, iar alt tip de IBD este boala Crohn (datorată unui răspuns imun anormal care provoacă inflamația), determină, de asemenea, inflamații cronice ale mucoasei intestinale, boala Crohn poate provoca inflamații în orice parte a sistemului digestiv, iar inflamația se extinde mai profund în țesutul intestinal. Bolile inflamatorii intestinale sunt de asemenea stări precanceroase, pe fondul cărora apar, pseoudopolipii, iar în timp se poate dezvolta un proces malign.

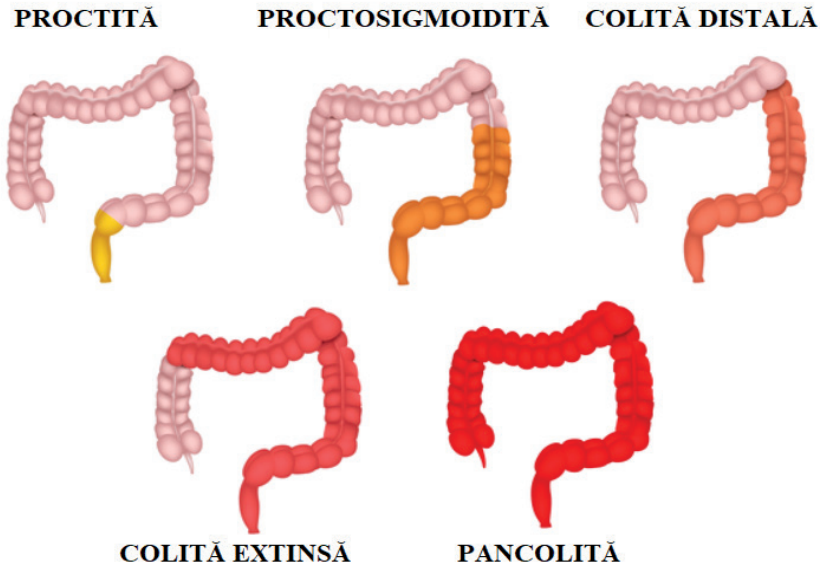


Fig.9. *Reprzentarea shcematica a proceselor inflamatorii colorectale conform gradului de afectare*

Epidemiologie

Nivel înalt al incidenţei cancerului colorectal-20-30 la 100000 populaţie (SUA, Canada, Marea Britanie, Franţa, Austria, Olanda, Danemarca);

Nivel mediu-10-20 la 100000 populaţie (ţările scandinave, ţările Americii Latine şi Europei de Sud);

Nivel scăzut-până la 10 cazuri la 100000 populaţie (ţările Asiei şi Africii, spre exemplu Kuweit şi Senegal, unde incidenţa nu este mai mare de 0.5-1 la 100000 populaţie.

Datele cu privire la cancerul colorectal in Republica Moldova, cu privire la incidență, inregistrează o creștere stabilă pentru ultimii ani (fig. 10).

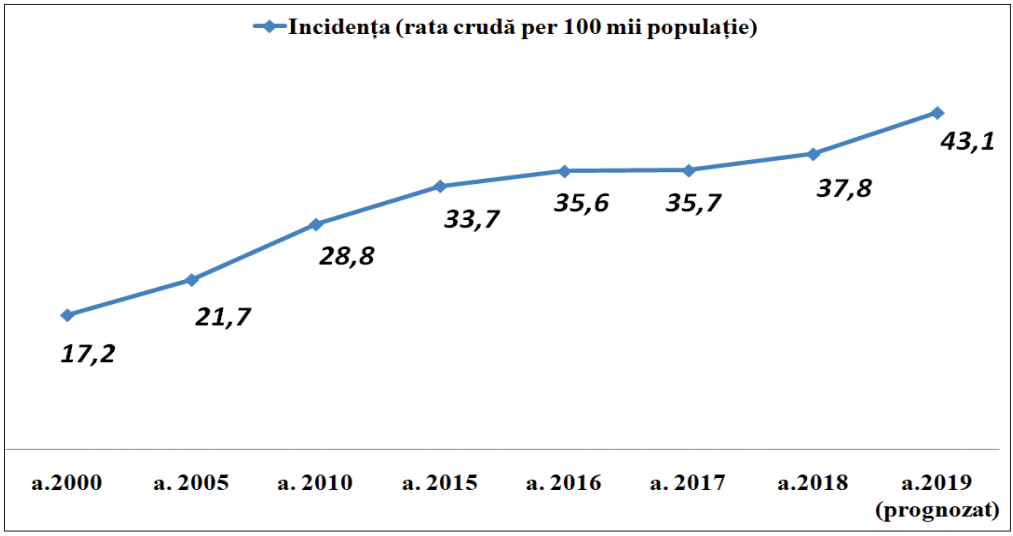


Fig.10. *Dinamica incidenței cancerului colorectal în RM (sursa - Registrul Național de Cancer, IMSP Institutul Oncologic)*

Datele cu privire la prevalența cancerului colorectal în Republica Moldova, denotă o dinamica pozitivă pentru perioada analizată (fig. 11).

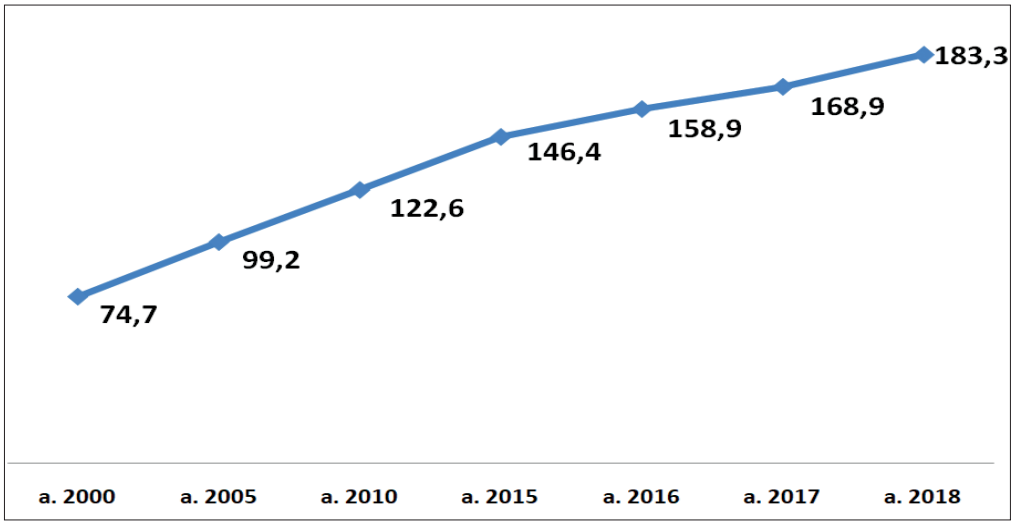


Fig.11. *Dinamica prevalenței cancerului colorectal în RM (per 100.000 populație, sursa f 35-san)*

Totuși, la capitolul mortalitate, ultimii trei ani denotă o tentă negativă, astfel, maxima a fost înregistrată în anul 2016, ca ulterior până în anul 2018 scade până la 24,3 per 100 mii populație (fig. 12).

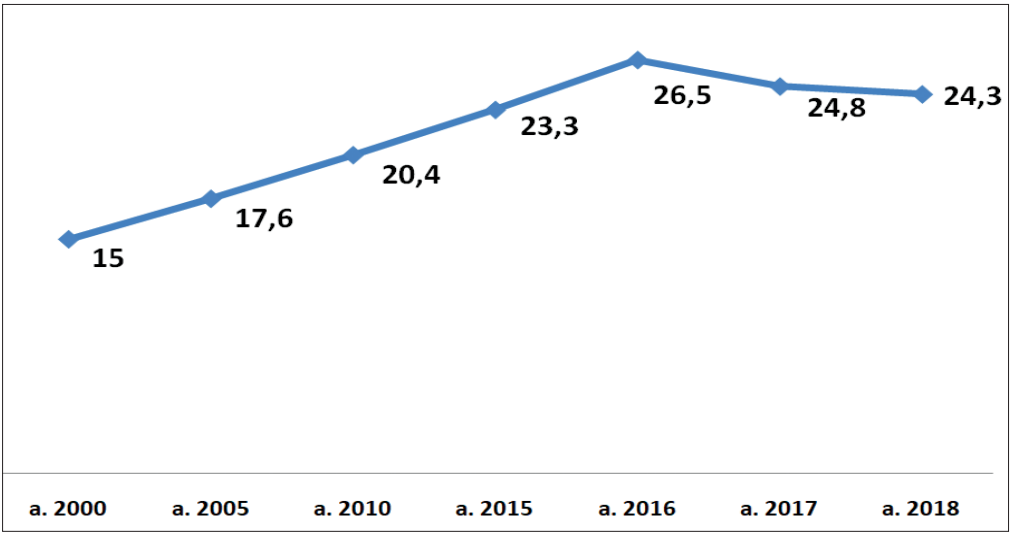


Fig.12. *Dinamica mortalității prin cancer colorectal în RM (per 100.000 populatie, sursa f35-san)*

Distribuția per unități teritorial administrative, este redată în figura 13. Se observă o rată sporită a morbidității în raioanele Anenii Noi, Taraclia, Cimișlia, Basarabeasca, Nisporeni, Rezina și Briceni.

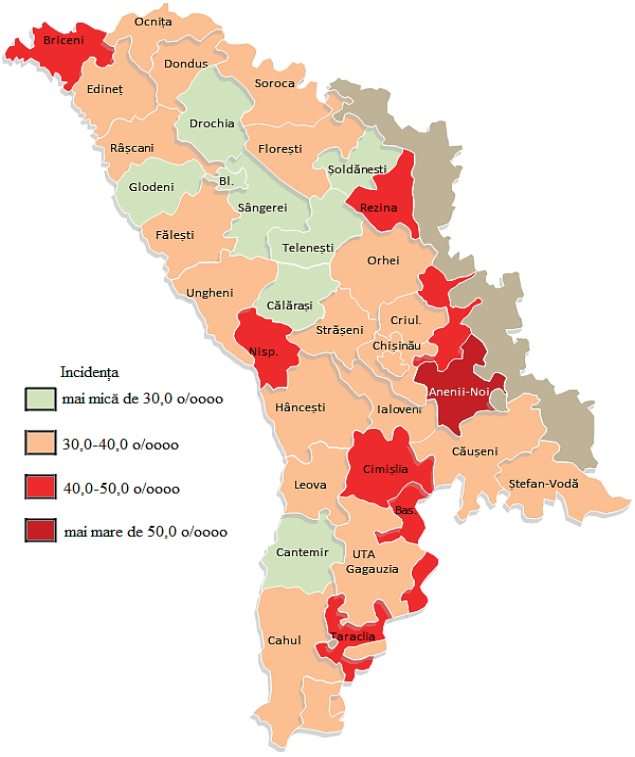


Fig.13. *Distribuția morbidității medii prin tumori colorectale în teritoriile administrative ale Republicii Moldova pe anii 2016-2017 (rata la 100 mii populație). Sursa - Optimizarea depistării precoce a cancerului colorectal în Republica Moldva, autor V. Cotorobai)*

Formele de creştere

a) exofită – polipoidă; papiloviloasă; nodulară,

b) endofită – ulcerativ infiltrativă,

c) infiltrativ – difuză.

Formele morfologice ale canceruluii colorectal

Colonul este acoperit cu epiteliu adenogen care este înalt prismatic, gradul de diferenţiere al cărui creşte de la fundul criptelor până la suprafaţa vilozităţilor

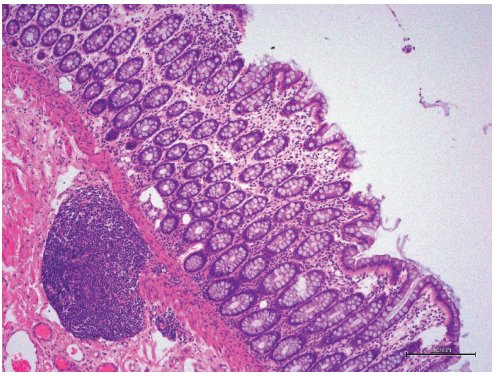


Fig.14. *Colon normal (HEx10)*

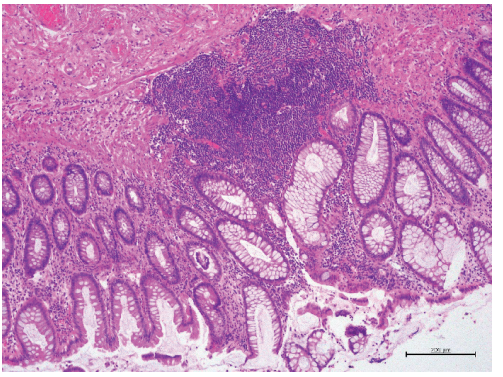


Fig.15. *Rect normal (HEx10)*

Cancerele colorectale sunt de provinienţă adenogenă şi se prezintă în diferite variante:

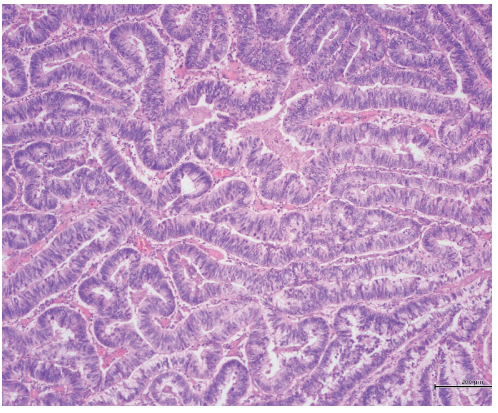


Fig.16. *COLON, adenocarcinom cu grad înalt de diferențiere. (HEx10)*

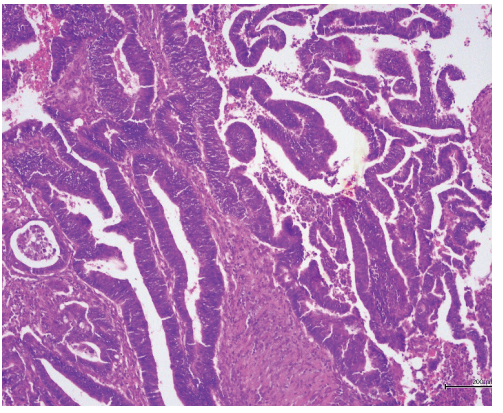


Fig.17. *COLON, adenocarcinom cu grad moderat de diferențiere (HEx10)*

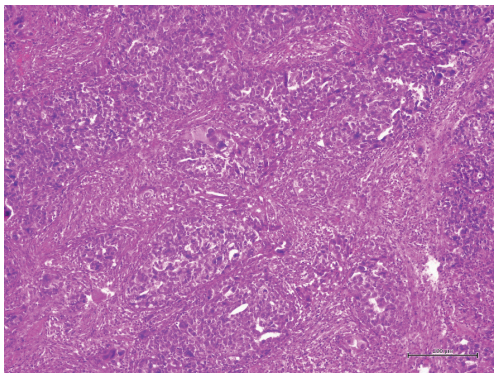


Fig.18. *RECT, adenocarcinom cu grad scăzut de diferențiere (HEx10)*

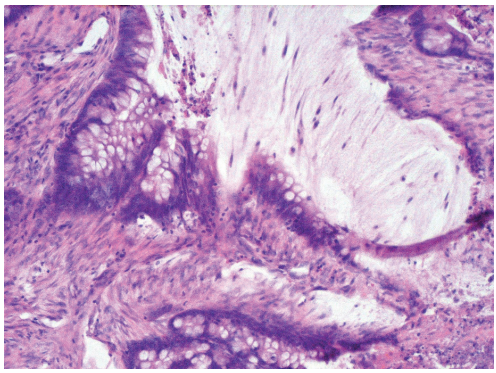


Fig.19. *COLON, adenocarcinom mucinos (HEx10)*

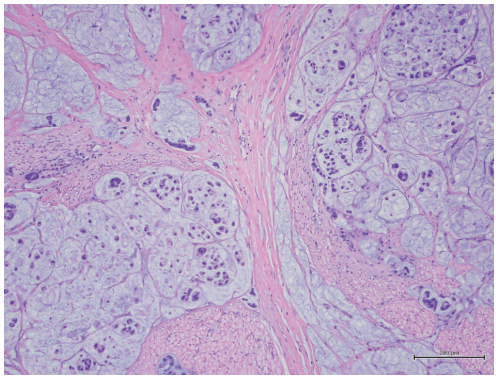


Fig.20. *COLON, adenocarcinom mucinos cu „celule in inel cu pecete” (HEx10)*

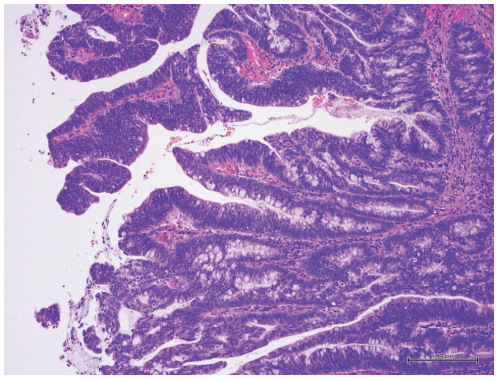


Fig.21. *RECT, Adenocarcinom papilar-mucinos (HEx10)*

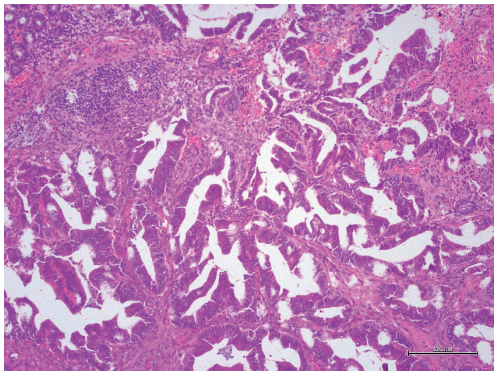


Fig.22. *COLON. Adenocarcinom papilar (HEx10)*

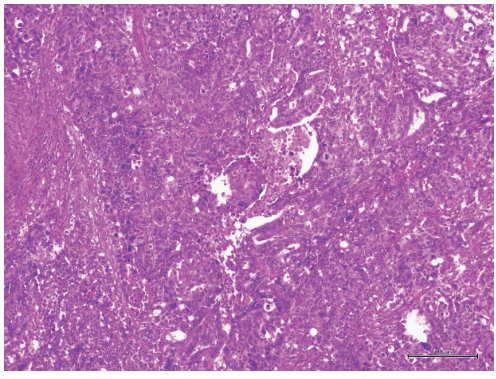


Fig.23. *COLON. Carcinom nedeferențiat (HEx10)*

În rectul inferior și mediu poate fi depistat cancer pavimentos, ca urmare al ectopiei celulare.

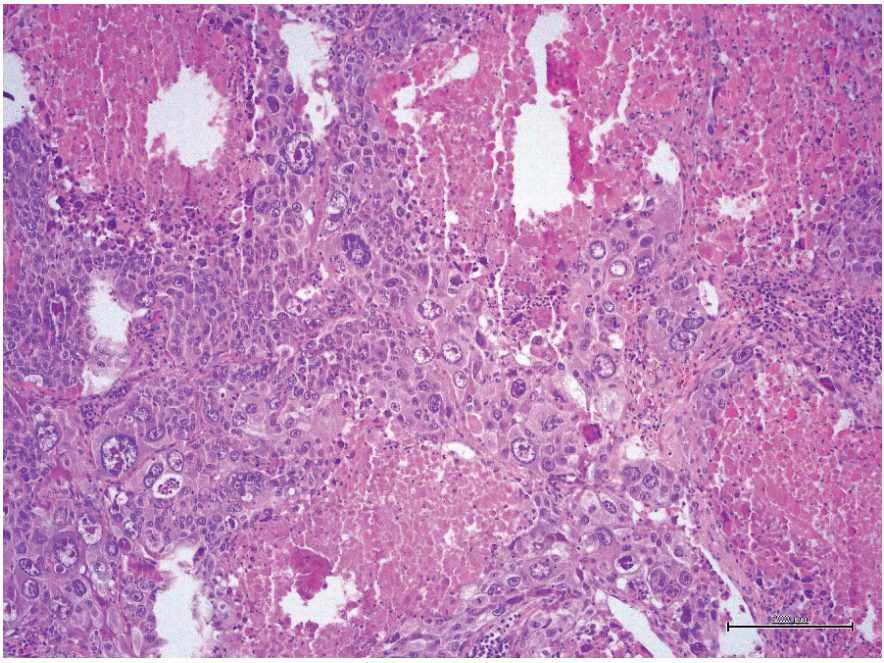


Fig.24. *RECT, carcinom adenoscuamos. (HEx10)*

CLASIFICAREA CANCERULUI COLORECTAL

Colon și Rectum (ICD-O-3 C18-20)

Ciclarea clasificării se aplică doar în cazul carcinoamelor. Pentru aceasta ar trebui să existe o confirmare histologică a maladiei.

Următoarele sunt procedurile de evaluare a categoriilor T, N și M.

Categoria T - Examen fizic, imagistică, endoscopic și/sau explorare chirurgicală

Categoria N- Examen fizic, imagistică și/sau explorare chirurgicală

Categoria M- Examen fizic, imagistică și/sau explorare chirurgicală

Localizarea anatomică

Colon (C 18)

1. Cecum (C 18.0)
2. Colon Ascendent (C 18.2)
3. Flexura hepatică (C 18.3)
4. Colon transvers (C 18.4)
5. Flexura lienală (splenică) (C 18.5)
6. Colon descendent (C 18.6)

7. Colon sigmoid (C 18.7)

Joncțiunea rectosigmoidă (C 19.0)

Rectum (C 20.0)

Ganglionii limfatici considerați regionali pentru fiecare localizare a tumorii (Bazinul vascular atașat de plexul arteriovenos):

Cecum- ileocolică; aa. colică dreapta;

Colonul ascendent – aa. ileocolică; colică dreapta; colică medie;

Flexura hepatică – aa. colică dreapta; colică medie;

Colonul transvers – aa. colică dreapta; colică medie, colică stânga (mezenterică inferioară);

Flexura lienală – aa. colică medie, colică stânga (mezenterică inferioară);

Colonul descendent – aa. colică stângă (mezenterică inferioară);

Colonul sigmoid - aa. colică stângă (mezenterică inferioară); rectală superioară.

Rectul- toate localizările (superior, mijlociu și inferior) – aa. mezenterica inferioară, iliacele interne, mezorectal (paraproctal), sacral lateral, presacral, sacral promontoriu (fascia Gerota).

Metastazele în alți noduli decât cei enumerați mai sus pentru localizarea corespunzătoare sunt clasificați ca metastaze la distanță sau îndepărtate.

Clasificatea TNM

T – Tumora primară

TX - Tumora primară nu poate fi evaluată

T0 - Nu există dovezi de tumoră primară

Carcinomul Tis in situ: fără invazia laminei proprii (a)

T1 - Tumora invadează submucoasa

T2 - Tumora invadează musculara proprie

T3 - Tumora invadează subserosa sau țesuturile pericolonice sau peritonealizate

T4 - Tumora invadează direct alte organe sau structuri (b, c, d) și/sau perforează peritoneul visceral

T4a - Tumora perforează peritoneul visceral

T4b - Tumora invadează direct alte organe sau structuri

NOTE:

a) țesutul include celulele canceroase în lamina proprie a mucoasei (intramucosal) fără extindere prin submucoasă și musculară;

b) invadează peritoneul visceral cu implicarea unei suprafețe;

c) invazia directă în T4b include invazia altor organe sau segmente ale colorectului prin seroasă, așa cum s-a confirmat la examinarea microscopică sau pentru tumorile din localizarea retroperitoneală sau subperitoneală, invazia directă a altor organe sau structuri în virtutea extinderii dincolo de musculara proprie;

d) tumora care este aderentă la alte organe sau structuri, macroscopic, este clasificată cT4b. Cu toate acestea, dacă nu există nicio tumoră în adeziune, microscopic, clasificarea trebuie să fie pT1-3, în funcție de profunzimea anatomică a invaziei peretelui.

N – nodulii limfatici regionali

NX - ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați

N0 – niciun ganglion limfatic regional nu este afectat

N1 - metastaze în 1-3 ganglioni limfatici regionali

N 1a - metastaze într-un ganglion limfatic regional

N1b - metastaze în 2-3 ganglioni regionali

N1c - depunerea (depozitele-vezi nota) tumorii, sateliți în subseroasă sau în peritoneu, țesut moale pericolic sau perirectal fără metastaze regionale în ganglionii limfatici

N2 - metastaze în 4 sau mai mulți ganglioni regionali

N2a - metastaze în 4-6 ganglioni regionali

N2b - metastaze în 7 sau mai mulți ganglioni regionali

Notă- Depozitele tumorale (sateliții) sunt noduli macroscopici sau microscopici ai cancerului în zona de drenaj limfatic a țesutului adipos pericolorectal a unui carcinom primar, care sunt depistați primar și fără dovezi histologice de reziduu ganglionului limfatic sau structuri vasculare sau neuronale identificabile. Dacă un satelit este identificabil, pe tesuturi elastice, trebuie clasificat ca invazie venoasă (V1/2) sau invazie limfatică (L1). În mod similar, dacă structurile neuronale sunt identificabile, leziunea ar trebui clasificată ca invazie perineurală (Pn1). Prezența depunerilor tumorale nu schimbă categoria tumorii primare T, dar schimbă starea nodulului (N) la pN1c dacă toți ganglionii limfatici regionli sunt negativi la examinarea patologică.

M – Metastaze la distanță.

M0 - Nu se atestă metastaze îndepărtate.

M1 - Metastaze la distanță.

M1a - Metastaze într-un singur organ (ficat, plămâni, ovar, ganglioni limfatici neregionali) fără metastaze peritoneale.

M1b - Metastaze în mai multe organe.

M1c -Metastaze peritoneale cu sau fără alte implicări ale organelor.

pTNM Clasificarea anatomopatologică

Categoriile pT și pN corespund categoriilor T și N.

pN0 -Examenul histologic al unui specimen de limfadenectomie regională va avea în mod obișnuit includerea a 12 sau mai mulți ganglioni limfatici regionali. Dacă ganglionii limfatici sunt negativi, dar numărul celor examinați este mai mic de 12, nu poate fi aplicată clasificarea pN0.

Tabelul 2. STADIALIZAREA

Stadiul	T	N	M
Stadiul 0	Tis	N0	M0
Stadiul I	T2	N0	M0
Stadiul II	T3, T4	N0	M0
Stadiul II A	T3	N0	M0
Stadiul IIB	T4a	N0	M0
Stadiul IIC	T4b	N0	M0
Stadiul III	orice T	N1, N2	M0
Stadiul IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadiul IIIB	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
Stadiul III C	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadiul IV	orice T	Any N	M1
Stadiul IV A	orice T	Any N	M1a
Stadiul IVB	orice T	Any N	M1b
Stadiul IVC	orice T	Any N	M1c

Tabelul 3. Factorii de prognostic in cancerul colorectal

Factori de prognostic	**Corelația cu tumoră**	**Interconexiunea**	**Corelatia cu mediul**
Esențiali	Criteriul TNM	Vârsta	Programe de screening
Adiționali	Invazia vasculară / limfatică Invazia perineurală. Gradul de proliferare tumorală KRAS MSI BRAF	Rasa	Statutul socioeconomic. Volum si experienta
Noi/de perspectiva	Profilul molecular		

Manifestarile clinice ale cancerului colorectal sunt în strânsă concordanță cu localizarea și răspândirea procesului.

Formele clinice ale cancerului colonic

- Toxico-anemică
- Enterocolică
- Dispeptică
- Ocluzivă
- Pseudoinflamatorie
- Tumorală (atipică)

Pentru cancerul rectal sunt specifice tenesmele, prezența eliminărilor patologice la defecare și durerea în cazul localizării tumorii în 1/3 inferioară sau la avansarea procesului localizărilor mai superioare, rect mediu și superior.

METODE DE DIAGNOSTIC

Metodele paraclinice

Rezultatele investigațiilor paraclinice vor demonstra modificările homeostatice provocate de o formă sau altă forma clinică a maladiei; forma toxicoanemică va prezenta anemie și prezența intoxicației; enterocolica- devieri esențiale în echilibrul hidrosalin; dispeptica- schimbări proteice și prezența intoxicației; în forma ocluzivă se va depista dereglarea echilibrului hidrosalin, o hipocaliemie și o hemoconcentrare, cea pseudoinflamatorie prin leicocitoza și depistarea paraclinică a unei inflamații cronice. Deci, reieșind din datele Hemogrammei și a anamnezei, putem foatre vag să presupunem, mai degrabă, un simptom al maladiei decât maladia ca atare, specific pentru toate localizările poate fi accelerarea VSH. Analizele biochimice determină dereglări ale tuturor tipurilor de metabolism, îndeosebi, hipovolemie, dereglarea echilibrului hidrosalin, hipodisproteinemie și intoxicare.

Determinarea CEA (Antigenului carcinoembrionar) și CE-19.9 (Markerului tumoral) are o importanţă relativă, absolut nespecifică și nu poate fi utilizată în diagnosticul maladiei, însă este recomandată în supravegherea bolnavilor trataţi radical.

Metodele instrumentale de diagnostic

Diagnosticul, protocoalele clinice de diagnostic și tratament ale cancerului colorectal au suferit în ultimul timp modificări radicale, care au o tendință de minimalizare a procesului de diagnostic comparativ cu algoritmele predecesoare. Dacă anterior era recomandat în plan diagnostic Ro-scopia-grafia cavității abdominale, apoi Irigografia și Rectoromanoscopia și la urmă colonoscopia, actualmente la suspiciune de oncopatologie colorectală se recomandă colonoscopia cu prelevarea obligatorie a biopsiei. Metodele ca Ro-grafia, USG, Tomografia compiuterizata și Rezonanța magnetică se utilizează preponderent pentru aprecierea răspândirii procesului tumoral, stadializarea și aplicarea tratamentului individualizat.

Diagnosticul difetenţial cu:

- Colită granulomatoasă (Crohn),
- Colită ulcero-hemoragică nespecifică (CUN),
- Adenoamele viloase,
- Boala Hirchsprung,
- Polipoză familiară,
- *Tumorile benigne neepiteliale:* tumotile benigne care pot avea substratul de dezvoltare în zona dată: lipomul, fibromul, miomul, nevrinomul, hemangiomul şi altele.

Practic toate decurg asimptomatic şi sunt depistate de însuşi pacienţi sau în cadrul controlului profilactic. În majoritatea cazurilor sunt indolore, fără schimbarea mucoasei (în afara hemangiomului, care are o culoare gri). Tumefacţiile sunt mobile şi nu produc eliminări patologice. Diagnosticul poate fi stabilit clinic şi vizual, iar confirmarea morfologică se obţine după excizia formaţiunii sau prealabil citologic prin puncţie transanală şi transcutanată a tumorii.

AFECTĂRILE SPECIFICE ALE RECTULUI ŞI CANALULUI ANAL

Tuberculoza canalului anal

1. Lupusul anal se caracterizează prin apariţia tuberculilor de câţiva milimetri, care sunt moi, elastici şi au o culoare roşietică-închisă. Diagnosticul se stabileşte anamnestic, clinic şi morfologic (se depistează celulele Pirogov-Langhans) .
2. Ulcerul tuberculos este cea mai des întâlnită formă a tuberculozei în canalul anal. Aceste ulcere au o formă neregulată, acoperite cu eliminări purulente care se înlătură uşor, fundul ulcerului la contact sângerează. În plan diagnostic, o însemnătate mare are însămânţarea, care, în 70-90% din cazuri, dă creştere a M. Tuberculosis.
3. Forma de neg, care se prezintă ca o plăcuţă dură, pe suprafaţa căreia se observă excrescenţe în formă de negi cheratinizaţi. În jurul acestora se evidenţiază o bentiţă roşietic-violetă.

Sifilisul: În canalul anal sifilisul se întâlneşte foarte rar, cu excepţia persoanelor care practica sexul anal.

În zona dată pot fi întâlnite toate cele 3 manifestări cutanate ale acestei maladii (sifilisul primar, secundar şi terţiar). Considerăm că nu este necesar de a le descrie amănunţit, ele fiind identice cu manifestările tipice cutanate ale sifilisului.

Actinomicoza anorectală

Este o patologie întâlnită extrem de rar. Se manifestă prin edemul inflamator al sfincterului, sindromul dolor pronunţat, cu prezenţa eliminărilor patologice muco-purulente şi ocluzie intestinală din cauza edemului sfincterului. Diagnosticul poate fi

verificat citologic, analizând eliminările patologice, sau la cercetarea morfologică a tesutului, unde se depistează druze de miceliu.

Diagnosticul difetenţial al cancerului rectal

Hemoroizii
Fistulele pararectale
Polipii fibroşi
Papilita anală
Condilomatoza anorectală
Colita nespecifică ulcerativă
Sindromul ulcerului solitar (SUS)
Boala Bowman
Boala Pajet (anală)

TRATAMENTUL CANCERULUI COLORECTAL

Tratamentul cancerului colorectal nu poate fi considerat radical dacă lipsește componentul chirurgical, cu înlaturarea tuturor componentelor tumorale. Limitele rezecției minimale pentru tumorile colonice, în volum radical sunt considerate 10 cm din partea proximală și min 5 cm din partea distală.

Toate intervenţiile pot fi efectuate prin metoda clasică, prin laparatomie medio-mediană, atât şi celioscopic.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CANCERULUI COLONIC

În dependență de localizarea tumorală și posibila metastazare limfogenă, sunt indicate următoarele interventii chirurgicale:

Hemicolonectomia pe dreapta (HCED) clasică. (se înlătură partea dreaptă a colonului cu limfodisecție a bazinelor aa. ileocolică și colică dreapta, cu aplicarea anastomozei termino-laterale ileo-colonice, sau cu aplicarea ileostomei terminale în caz de ocluzie acută.

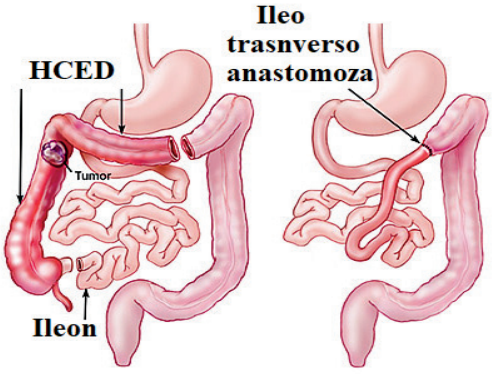


Fig.25. *Hemicolonectomie pe dreapta (HCED) cu ileotrasnversoanastomzoa*

Hemicolonectomia pe dreapta (HCED) lărgită: este indicată conform Protocolului Național și celor internaționale, la localizarea tumorii în flexura hepatică sau în partea dreaptă

a colonului transvers. Diferența de cea clasică constă în limfodisecția și ligaturarea arterei colice medii, deci sunt ligăturate și secționate toate ramurile a.a. mezenterice superioare.

Rezecţia colonului transvers este indicată în localizarea tumorii în regiunea medie a colonului transvers, cu limfodisecția bazinului arterei colice medii, cu aplicarea anastomozei termino-terminal sau latero-terminal. În cazul pregătirii insuficiente a intestinului, se aplică sau transversostoma terminală pe ansa aferentă sau transversostoma de protecție, cu formarea anastomozei colonice (procedeul ***Mayld***)

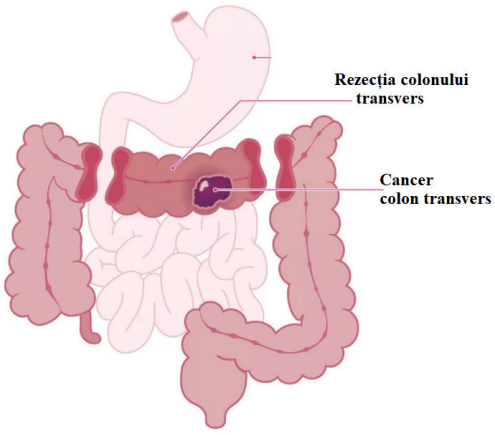


Fig.26. *Rezectia colonului transvers in tumora maligna a colonului transvers*

Hemicolonectomia pe stinga (HCES) este indicată la localizarea tumorei în regiunea medio-laterală stângă a colonului transvers, flexură lienală, colonul descendent și sigma proximală, cu limfodisecția bazinului arterei colice stângi sigmoideei superioare, cu aplicarea anastomozei termeno-terminal sau latero-terminal. În cazul pregătirii insuficiente a intestinului, se aplică sau transverzostomă terminală pe ansa aferentă sau transverzostoma de protecție cu formarea anastomozei tremeno-laterale.

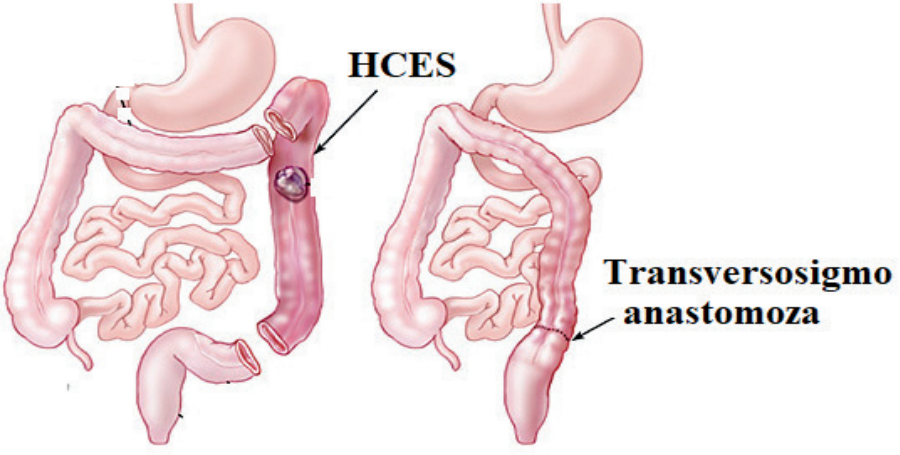


Fig.27. *Hemicolonectomie pe stinga (HCES) cu transversosigmoanastomzoa*

Rezecţia obstructivă a sigmoidului este indicată la localizarea tumorii în regiunea colonului sigmoid mediu, cu limfodisecția arterei sigmoidei până la artera mezenterică inferioara, însa cu pastrarea arterei rectalis superioare; cu aplicarea anastomozei termino-terminal sau latero-terminal (bondul este preferabil pe ansa distală). În cazul pregătirii insuficiente și a schimbărilor peretelui colonului se aplică sigmostoma terminală, cu plasarea bundului distal în apropierea stomei pentru o confortabilitate la etapa a doua de inchidere a stomei.

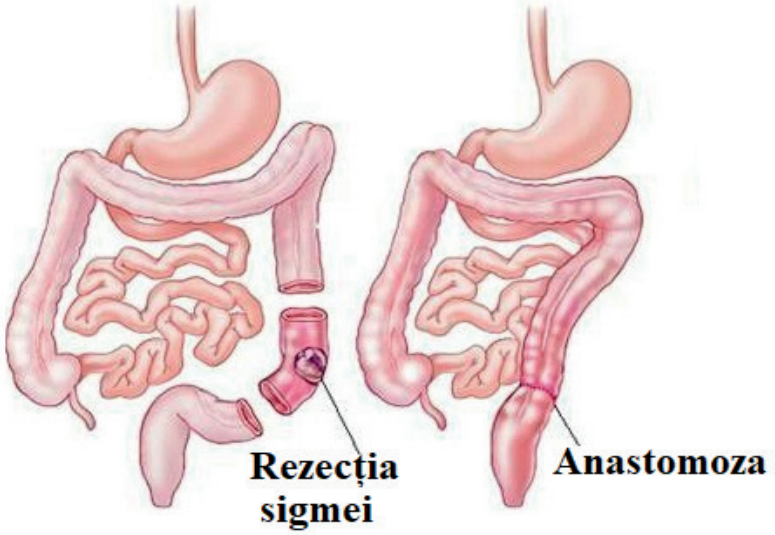


Fig.28. *Rezectia sigmei in tumora maligna a colonului sigmoid*

Rezecţia sigmoidului distal și al rectosigmei (Opeatia Hartman) este indicată în localizarea tumorii în regiunea colonului sigmoid distal rectosigmei și al. În cazul pregătirii insuficiente și al schimbarilor peretelui colonului se aplică sigmostoma terminală cu plasarea bontului distal sub cordul peritoneal.

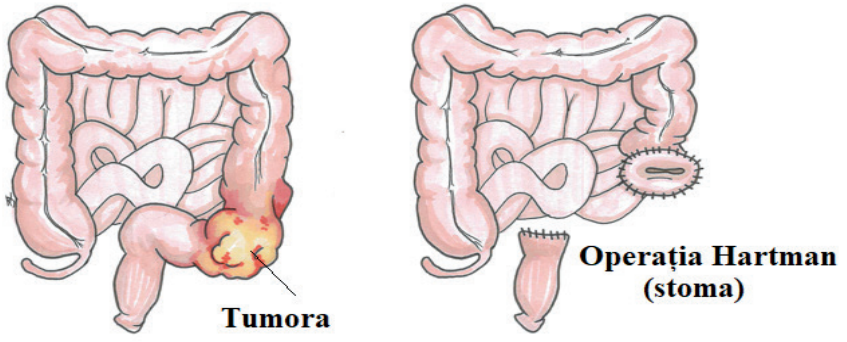


Fig.29. *Operatia tip Hartman*

Rezecţia obstructivă Grecov și Miculici. Intervenții mai mult cu caracter istoric, utilizate la debutul perioadei de dezvoltare a anesteziei, perioadă când lista de contraindicații pentru anestezie erau mai milte decât indicațiile, era indicată pacienților vârstnici, sau celor cu maladii concomitent severe. Erau indicate la localizarea tumorii în regiunea colonului sigmoid mediu. Era efectuată fară limfodisecție, fără aplicarea anastomozei. Prin incizie pararectală mediană (m. Rectus abdominis) se exterioriza sigmoidul cu tumora- procedeu Grecov, Miculici diferă prin momentul fixării peretelui posterior al ambelor anse intestinale. La 1-3 zi după intervenție se excizează tumoarea extraabdominal.

Colectomia subtotală este indicată în cancerul primar multiplu sincron cu afectarea regiunilor colonului cu posibila metastazare în ambele bazine principale de metastazare (mezenterica superior și inferior). De asemenea este indicată în polipoza familială (în cazul posibilității asanării rectoscopice a rectului). Tehnica combină în sine patru intervenții: HCED, rezecția totală a colonului transvers, HCES și rezecția totală a sigmoidului și a rectosigmei cu ileo-recto-anastomoză. În unele cazuri, pentru ameliorarea calității vieții pacienților, în lipsa adenoamelor în cec, poate fi aplicată ascendo-rectoanastomoză prin inversarea la 180 grade a porțiunii cecului și ascendentului față de poziția corectă anatomică.

Colectomia totală practic este aceeași colectomie subtotală, cu exceptia înlăturării totale a colonului și rectului până la 1/3 inferioară cu anastomoză ileo-recto, prin formarea unui rezervuar din ileonul terminal. In unele cazuri, cu extirparea Quenu Miles a rectului, cu formarea ileostomei terminale, preferabil cu formarea rezervorului din ileonul terminal.

Operaţia seriată Ţeidler – Schloffer. Operațiile seriate sunt indicate în cazurile urgențelor medico-chirurgicale și în cazurile ocluziilor cronice, unde este imposibilă pregătirea adecvată a colonului pentru aplicarea anastomozei primare, sau prezența schimbărilor trofice în colonul proximal tumorii. Intervenția este efectuată în trei sau două etape, la posibilitate. Prima etapa- laparatomia revizia aprecierea operabilității, stomă pe colon aferent tumorii, apendicocecostomie sau cecostomie simplă, transversostomie. Intervenția poartă un caracter curativ, pentru înlăturarea ocluziei și posibila corecție a homeostasei mai rapid în perioada postoperatorie. Cea de a doua etapă este efectuata la un interval de o luna sau ceva mai mult, în dependență de starea pacientului. Este efectuata operația radicală pentru localizarea corespunzătoare. În a treia etapă este efectuata rafia stomei, preferabil extraperitoneal (fără deschiderea foiței peritoneale), cu plasarea colonului suturat subaponeurotic. Una din particularități, stoma preventivă pe sigmoid în cancerele localizate mai jos este contraindicată, din motivul imposibilității efectuării unei operații organomenajante în etapa a doua.

NOTA: Toate intervenţiile sus-numite pot purta atât caracter radical, cât şi paliativ (la prezenţa schimbărilor metastatice îndepărtate, nerezecabile). De asemenea, intervenţiile susnumite pot fi efectuate cu obstrucţie (cu aplicarea stomei atât pe ansa aferentă cât şi pe cea eferentă. Intervenţiile susnumite pot fi efectuate seriat.

Chirurgia paliativă în cancerul colonic

1. Cu aplicarea stomei pe colon

Cecostomia clasică sau apendicocecostomia este indicată în cazurile cancerului avansat al colonului ascendent, flexurii hepatice și părții drepte a colonul transvers.

Transverso-stomia biluminală este indicată în cazurile cancerului avansat al colonului transvers localizat pe partea dreaptă și până la canalul anal.

Sigmostomia biluminală este indicată în cazurile cancerului avansat al colonul sigmoid distal, rectisigmoid și al rectului până la canalul anal.

2. Cu aplicarea ileostomei

Ileostoma biluminală este aplicată în cazurile cancerului avansat de cec, valvulei Bauhini și a tuturor localizărilor la prezența canceromatozei difuze și imposibilitatea aplicării oricărei alte stomii.

3. *Fără aplicarea stomei pe colon sau ileon (By passe)*. Este indicată în cazul procesului local avansat, cu imposibilitatea rezecției porțiunii afectate.

Ileo transversoanastomoza este indicată în cazurile cancerului local avansat nerezectabil al cecului și valvulei Baughini, colonului ascendent, flezurii hepatice și părții drepte a colonul transvers.

Ileo sigmoanastomoză este indicată în cazurile cancerului local avansat nerezectabil al cecului și valvulei Bauhini, colonului ascendent, flexurii hepatice, colonului transvers, flexurii hepatice și colonului descendent.

Transverzo-sigmo anastomoză este indicată în cazurile cancerului local avansat nerezecabil al părții drepte a colonului transvers, flexurii hepatice și colonului descendent.

TRATAMENTUL COMBINAT AL CANCERULUI COLONIC

Componentul chimioterapeutic

PChT neodjuvantă se administrează preoperator în cazurile suspecţiei Mt la distanţă sau răspândirii locale (T4N1-2M0) a CC. Se recomandă aplicarea regimurilor Mayo, FOLFOX +/- Bevacizumab, Capecitabine, XELOX, XELOX + Bevacizumab, XELOX + Cetuximab, XELIRI +/- Bevacizumab, IROX +/- Bevacizumab, XELIRI +/- Cetuximab, IROX +/- Cetuximab (până la 6 cure).

PChT adjuvantă se administrează postoperator, după excizia tumorii răspândite local (T4N1-2M0) şi în cazurile Mt la distanţă (ficat, ovare etc.) ale CC excizate în limitele ţesuturilor sănătoase. În chimioterapia adjuvantă se recomandă aplicarea regimurilor Mayo, FOLFOX, Capecitabine, XELOX (6 cure). Debutul primei cure de chimioterapie este peste 25- 30 zile după operaţie.

Chirurgia radicală în cancerul rectal

În tratamentul radical al cancerului rectal există 3 tipuri de bază de intervenții chirurgicale utilizate actualmente cu multiplele modificări neprincipiale, purtând denumirea autorilor, care au perfectat metoda și tehnica aplicării acestuia.

Primele doua tipuri, organomenajante pot fi descrise în comun. Tehnic se efectuează desecarea peritoneului pe plică în jurul rectului în forma de liră, în partea opusa, până la baza arterei mezentrice inferioare. La constatarea operabilitații locale este efectuată limfodisecția de la aa.mezenterică inferioară, cu secționarea și ligaturarea ei mai proximal de ramura arterei rectale superioare. Apoi se mobilizează rectul până la diafragma bazinului, preferabil cu păstrarea fasciei sacrale (permite netraumarea plexului nervos sacral și a venelor sacrale), se apreciază limita rezecției, la nivelul rectului se separa de la rect țesutul pararectal până la peretele intestinal (mezorectumectomia).

- Rezecţia anterioară a rectului şi a rectosigmei (Dixon)
- Rezecţia abdomenoendoanală a rectului RAEAR (Bacon, Holdin, Chiricuță-Mandache etc.)
- Extirparea abdomenoperineală a rectului EAPR- (Quenu Miles)

Rezecţia anterioară a rectului şi a rectosigmei (Dixon) este indicată la localizarea tumorii în regiunea rectosigmei și rectului, cu excepția celui inferior, cu limfodisecția bazinului arterei mezenterice inferioare, practic până la nivelul aortei și venei cava. Se aplică anastomoza mecanică cu stapler circular, termeno-terminală (sigmorectoanastomoză), cu separarea acestuia sub diafragma bazinului. Protocolul European prevede aplicarea iliostomei de protecție pe un termen de o lună. Este posibilă efectuarea ileopexiei de protecșie pentru 14 zile sau intubarea trans anală a intestinului pe o perioada de 5-7 zile.

Rezecţia abdominoendoanală a rectului RAEAR este indicată la localizarea tumorei în regiunea rectosigmei și rectului, cu excepția porțiunii distale de 2 cm de la canalul anal. Cu limfodisecția bazinului arterei mezenterice inferioare, practic până la nivelul aortei și venei. Din sigmoid se croiește un transplant, cu păstrarea vaselor paracolare, care ulterior este coborât prin sfincter și extreiorizat.

Procedeele:

Chiricuță- Mandache: dupa mobilizarea rectului mai jos de tumoră cu 3-5 cm și pregătirea transplantului din colonul sigmoid, se rezechează rectul care cu tumora se ridică în abdomen, se secționează sigma mai sus de tumoră. Apoi, prin orificiul anal se coboară colonul sigmoid și se fixează în exterior.

Bacon: utilizabil pentru tumorile rectului superior. Prin orificiul anal este introdus un retractor, de tipul baghetei de toboșar, la nivelul rectal până unde s-a efectuat mobilizarea din abdomen. Recrul este ligaturat transabdominal prin bazin în jurul retractorului. Rectul este coborât prin orificiul anal, secționat mai jos de tumora cu 2-5 cm și sigma transsfincterian cexteriorizată.

Holdin: după mobilizarea rectului transabdominal, din partea perineală se secționeaza rectul trans anal mai sus de sfincter. Sigmoidul mobilizat din abdomen se coboara transanal si este fixat pentru susținere de pielea perianală.

Extirparea abdomenoperineală a rectului EAPR (Quenu Miles) este indicată la localizarea tumorei în regiunea rectului inferior cu /sau a canalului anal. Din partea

abdominala se pregătește sigmoidul pentru stomă, cu secționarea acestuia supratumoral cu minimum 10 cm. Limfodisecția bazinului arterei mezenterice inferioare, practic până la nivelul aortei și venei cava. Din partea perineală se suturează sfincterul anal, circular disecată pielea și țesutul adipos, pe piense se secționează și ligaturiază diafragma bazinului. Cavitatea bazinului este tamponată cu meșe sau conectată la vacuum-absorbție. Se restabilește peritoneul bazinului, din partea abdominală, se aplică stoma terminală, cu suturarea defectului parietal și sigma exteriorizată în formă de stomă.

Chirurgia paliativă în cancerul rectal

Aplicarea stomei pe colon (cu sau fără laparotomie mediomediană)

Cecostomia (apendicececostomie)-5%,

Transverzostomia -25%,

Sigmostomia - 70%,

Tehnica este descrisă in operațiile paliative ale colonului.

Tratamentul combinat al cancerului rectal

1. RT preoperatorie (DSF 20 Gy) program comasat fracţii mari 4 sau 5 Gy
2. RT preoperatorie (DSF 45-60 Gy) program radical fracţii mici 1-2 Gy

   RT postoperatorie (46-64Gy) fracţii mici
3. Chimioterapie postoperatorie
4. Crioaplicare intraoperatorie 4 min
5. Asocierea crio-radio-chimioterapiei

Principiile de PChT în Cancerul rectal

Indicaţii pentru chimioterapie: - în asociere cu radioterapia în perioada preoperatorie în stadiile I, II, III; - în asociere cu radioterapia în perioada postoperatorie; - ca tratament adjuvant în stadiile II, III (6 cicluri);

În formele avansate; în formele recidivante; la pacienţii cu metastaze hepatice pe cale intraarterială; la pacienţii cu metastaze hepatice - chimioembolizare intrahepatică; ca tratament adjuvant după metastazectomie hepatică sau pulmonară; ca tratament neoadjuvant în cazul metastazelor hepatice.

Selectarea chimioterapiei: chimioterapia bolii recidivante şi metastatice:

- **MAYO**: Calciu folinat 20mg/m2 i/v. 1-5zi + 5FU 425mg/m2 i/v 1-5zi, fiecare 3-4 săptămâni
- LFP: Lomustin (CCNU) 80mg/m2 per os 1zi + 5FU 400mg/m2 i/v 1-3zi + Cisplatin 120mg/m2 i/v 4zi fiecare 5-6 săptămâni;
- MLF: Mitomicin C 10mg/m2 i/v 1zi + Calciu folinat 30mg/m2 i/v 2-5zi + 5FU 425mg/m2 i/v 2-5 zi, fiecare 4 săptămâni;

- Capecitabine 2500mg/m2 per os 14 zile, fiecare 3 săptămâni;
- Oxaliplatină 130mg/m2 i/v fiecare 3 săptămâni;
- Tegafur 1200-1600mg per os zilnic;
- Irinotecan 350mg/m2 i/v, fiecare 3 săptămâni
- Raltitrexed 3mg/m2 i/v, fiecare 3 săptămâni
- Bevacizumab 5mg/kg i/v, fiecare 2 săptămâni
- Cetuximab 400mg/m2 i/v doza iniţială, apoi 250mg/m2 i/v fiecare săptămână **FOLFOX (modificat)**: Calciu folinat 20mg/m2 i/v 1-5zi + 5FU 425mg/m2 i/v 1-5zi + Oxaliplatină 85-130mg/m2 i/v, fiecare 3-4 săptămâni;

  XELOX: Capecitabine 2500mg/m2 per os 14 zile + Oxaliplatină 85-130 mg/m2 i/v, fiecare 3-4 săptămâni; •

  XELOX + Bevacizumab: Capecitabine 2500mg/m2 per os 14 zile + Oxaliplatină 85-130mg/m2 i/v, fiecare 3-4 săptămâni + Bevacizumab 5mg/kg i/v, fiecare 2 săptămâni; **XELIRI:** Capecitabine 2000mg/m2 per os 1-14zi + Irinotecan 100mg/m2 i/v. 1, 8zi, fiecare 3-4 săptămâni;

  XELIRI + Bevacizumab: Capecitabine 2000mg/m2 per os 1-14zi + Irinotecan 100mg/m2 i/v. 1, 8zi, fiecare 3-4 săptămâni + Bevacizumab 5mg/kg i.v., fiecare 2 săptămâni; • Irinotecan + Cetuximab: Irinotecan 100mg/m2 i.v. 1, 8zi, fiecare 3-4 săptămâni + Cetuximab 400mg/m2 i.v. doza iniţială, apoi 250mg/m2 i.v., fiecare săptămână;

  IROX: Irinotecan 200mg/m2 i.v. 1 zi + Oxaliplatină 85mg/m2 i.v. 1 zi, fiecare 3-4 săptămâni.

Chimioterapia adjuvantă: se recomandă aplicarea regimurilor Mayo, FOLFOX, Capecitabine, XELOX (6 cure). Chimioterapia neoadjuvantă: se recomandă aplicarea regimurilor Mayo; FOLFOX +/- Bevacizumab, Capecitabine; XELOX; XELOX + Bevacizumab; XELOX + Cetuximab; XELIRI +/- Bevacizumab; IROX +/- Bevacizumab; XELIRI +/- 15 Cetuximab; IROX +/- Cetuximab (până la 6 cure). ***Particularităţi de administrare ale unor medicamente citostatice:*** Capecitabine – se va administra peroral 2 ori pe zi cu 30 min. după mâncare în prize egale; Oxaliplatină – se va administra i.v în 400 ml ser fiziologic sau glucoză sub formă de perfuzie timp de 2-6 ore cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT3) şi corticosteroizi; Irinotecan – se va administra i/v în ser fiziologic sub formă de perfuzie nu mai repede de 30 min; Bevacizumab – se va administra i.v în 100-250 ml ser fiziologic sub formă de perfuzie cu durata de 90 min. prima perfuzie, apoi - 60 min. şi 30 min; Cetuximab – se va administra i/v în 400 ml ser fiziologic sub formă de perfuzie cu durata 2 ore 1 zi, apoi timp de o oră fiecare săptămână; Cisplatin – se va administra pe fon de hiperhidratare (prehidratare – până la 1l de ser fizilogic, posthidratare – până la 1l de ser fizilogic) cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT3) şi corticosteroizi; Tegafur – se va administra peroral în 2-3 prize, nu mai mult de 2g pe zi, doza sumară nu va depăşi 30-40g. Raltitrexed – se va administra i.v cu ser fiziologic sub formă de perfuzie de 15 min.

Evaluarea eficienţei tratamentului anticanceros: Metodele de evaluare: subiective, fizicale (vizuală, palpare, percuţie), radiologice, endoscopice, sonografice, tomografia computerizată, rezonanţa magnetică nucleară, izotopice, biochimice. *Criteriile de evaluare:* Eficacitatea nemijlocită: 1. Criterii recomandate de OMS (Remisiune completă, Remisiune parţială, Stabilizare, Avansare). 2. Conform sistemului RECIST (Remisiune completă, Remisiune parţială, Stabilizare, Avansare). Rezultatele la distanţă: Durata remisiunilor, Supravieţuirea fără semne de boală, Timpul până la avansare, Supravieţuirea medie.

Contraindicaţii pentru tratamentul chimioterapeutic: Lipsa verificării morfologice a maladiei; Starea generală, ce nu permite efectuarea tratamentului specific; Prezenţa patologiilor concomitente pronunţate (decompensate); Indicii de laborator – în afara limitelor admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific; Lipsa acordului pacientului pentru efectuarea tratamentului specific antitumoral.

Aspecte tactice ale tratamentului medical: Cu scop adjuvant vor fi efectuate 6 cicluri de tratament. În boala metastatică iniţial vor fi efectuate cel puţin 2 cicluri de tratament. În caz de control al procesului, confirmat subiectiv şi obiectiv (Remisiune completă, Remisiune parţială, Stabilizare), tratamentul va fi continuat cu aplicarea aceluiaşi regim până la 6-8 cicluri. În caz de avansare a procesului după aplicarea I linii de tratament în prezenţa indicaţiilor respective vor fi recomandate scheme de tratament de linia II, III. În cazul înregistrării simptomelor de toxicitate insuportabilă se va recurge la optimizarea tratamentului de suport şi/sau corecţia dozelor preparatelor aplicate conform principiilor contemporane accep.

Bibliografie

1. Colorectal cancer. Annals of Oncology 29: 44–70, 2018, doi:10.1093/annonc/mdx738, Published online 16 November 2017. https://academic.oup.com/annonc/article-abstract/29/1/44/4634047 by guest on 06 September 2018.
2. Annals of Oncology 28 (Supplement 4). Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. iv22–iv40, 2017, doi:10.1093/annonc/mdx224.
3. Lymph Node Status in Colorectal Cancer; Is There a Case for Auditing the Pathologist and the Surgeon? // Annals of Colorectal Research: March 31, 2019, 7 (1); e83979, DOI: 10.5812/acr.83979
4. UICC Manual of Clinical Oncology, Ninth Edition. Edited by Brian O'Sullivan, James D. Brierley, Anil K. D'Cruz, Martin F. Fey, Raphael Pollock, Jan B. Vermorken and Shao Hui Huang. © 2015 UICC. Published 2015 by John Wiley & Sons, Ltd.
5. Protocolul clinic naţional – 356 „Cancerul rectal" aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătăţii, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr. 847 din 16.07.2019
6. Protocolul clinic naţional – 130 „Cancerul colonic" aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătăţii, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr.914 din 01.08.2019.

7. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur J Cancer. 2018 Nov;103:356-387. doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005. Epub 2018 Aug 9.
8. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D., eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2010.
9. NCCN colon carcinoma treatment guidelnes. http://www.nccn.org/professional/phisician_gls/pdf.
10. Chang G.J., Kaiser A.M., Mills S., et al. // Practice parameters for the management of colon cancer. Diseases of the colon and rectum. Aug 2012:55 (8): 831-843.
11. Betge J., Pollheimer M.J., Lindtner R.A., et al. // Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. Cancer. 2012;118(3):628-638.
12. Van Cutsem E. [et al.] // Addition of a flibercept to fluorouracil, Calcium folinate* and Irinotecanum improves survival in a phase randomized trial in patients with previously treated with an oxaliplatin-based regimen // J Clin Oncol 2012 - Vol. 30, - P. 3499-3506
13. Kuebler JP, Wieand HS, O'Conell MJ at al. 3. Oxaliplatin Combined With Weekly Bolus Fluorouracil and Leucovorin As Surgical Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer: Results From NSABP C–07. J Clin Oncol., 2007. Vol.25:2198–204. 15.
14. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for after surgery for colorectal cancer: results of anastomotic leakage prospective surveillance.//Am Coll Surg. 2006 Mar;202(3):439-444.

CAPITOLUL

VIII

ONCOUROLOGIA

8.1. CANCERUL RENAL

Duda Boris, Popescu Constantin, Mustea Anatol

DEFINIȚIA

Cancerul renal – este definit ca o aglomerare de celule cu morfologie anormală, care apare la nivelul parenchimului renal şi cresc rapid cu formarea unei sau unor mase, numite tumori care pe parcurs au capacitatea de a invada parenchimul renal, structurile renale de colecție cu răspândire extracapsulară în țesuturile adiacente. Căile de metastazare preponderent hematogene, mai rar limfogene.

INCIDENȚA

Tumorile renale dezvoltate la nivelul parenchimului reprezintă aproximativ 90% din totalul malignităților renale, restul cazurilor având ca punct de plecare bazinetul pielocaliceal renal.

La nivel mondial, cancerul renal reprezintă a 13-a malignitate (271.000 cazuri noi diagnosticate/an), incidența cea mai mare înregistrându-se în țările dezvoltate: Australia, America de Nord și Europa. Cele mai reduse rate de incidență se înregistrează în țările africane sau în unele țări din Asia (India, China, Japonia).

La nivelul Uniunii Europene, cancerul renal reprezintă a 10-a malignitate (88.400 cazuri diagnosticate/an).

Cea mai înaltă rată a incidenței se înregistrează în decada a 6-a și a 7-a de viață, vârsta medie de diagnostic fiind de 65 de ani. Incidența este de două ori mai mare la sexul masculin față de cel feminin (15,8 față de 7,1 la 100.000 de europeni). La copii cel mai frecvent se întâlnește tumora Wilms, care apare în special sub vârsta de 5 ani.

După datele Cancer Registru în anul 2006 în Republica Moldova au fost înregistrate 267 de cazuri noi, iar incidența a crescut de două ori de la 2,6 în 1995 până la 5,0 în 2005. În 85% de cazuri tumoarea se dezvoltă din celulele epiteliului tubular proximal, fiind histologic definită carcinom. În literatură poate fi întâlnită sub denumirea cancer nefrocelular sau tumoarea Gravitz. Cancerul renal se întâlnește la 24-45% de pacienţi cu boala von Hippel-Lindau, fiind de obicei cauza deceselor. Spre deosebire de cancerul renal sporadic, la boala von Hippel-Lindau tumoarea renală se dezvoltă la o vârstă mai tânără, în decadele IV-V, cu o evoluţie clinică agresivă, leziunile având tendința să fie multicentrice şi bilaterale.

Mortalitatea prin cancer renal reprezintă a16-a cauză de deces prin cancer la scară mondială în anul 2012, cu un număr estimat de 143.000 decese, dintre care 91.000 la bărbați și 52.000 la femei, corespunzător unei rate standardizate a mortalității de 2,5%$_{000}$ la bărbați și respectiv 1,2%$_{000}$ la femei.Cele mai ridicate rate ale mortalității de pe glob se înregistrează în Europa Centrală și de Est (3,6%$_{000}$).În România, mortalitatea estimată în anul 2012 a fost de 2,3%$_{000}$.

ETIOPATOGENEZA

Etiopatogeneza CR este puțin studiată, cu toate că lucrările clinice experimentale au demonstrat, că în apariția lui un rol important aparține dereglărilor hormonale (hiperestrogenemie), iradiației, unor substanțe cancerigene. Unii autori susțin ipoteza apariției CR pe fondul malformațiilor, nefrolitiazei și inflamațiilor cronice ale rinichiului. Se pare că în apariția CR cauzele sunt multiple (teoria polietiologică).

Factori de risc

RASA – cea mai mare incidență se înregistrează la afro-americani și albi, comparativ cu africanii și asiaticii care prezintă o incidență scăzută. Explicațiile posibile pentru aceste variații sunt accesul diferit la programele de sănătate și la metodele imagistice de diagnostic, substratul genetic și expunerea la factori de mediu și ocupaționali diferiți.

SEXUL – rata incidenței și mortalității pentru neoplasmul renal este mai mare pentru sexul masculin. Probabil că aceste diferențe se datorează expunerii diferită la fumat și la anumiți factori ocupaționali.

VÂRSTA - Riscul de apariţie a CR creşte considerabil după vârsta de 50 de ani. Majoritatea persoanelor diagnosticate cu acest tip de cancer au peste 50 de ani, odată cu înaintarea în vârstă riscul crescând exponențial .

ISTORICUL MEDICAL FAMILIAL - Evidenţa unui determinism genetic în apariţia CR a venit de la existenţa formelor familiale ale bolii într-un procent de 4% din totalitatea cazurilor. Există 4 tipuri bine definite de cancer renal ereditar: von HIPPEL-Lindau, forma familială a carcinomului renal cu celule clare;carcinomul papilar ereditar tip I şi tip II şi sindromul BIRT-Hogg-Dube cu risc crescut de dezvoltare a CR.

FUMATUL - Studiile medicale au arătat că fumatul (în special consumul exagerat de tutun), creste riscul de 2,3 ori mai mare de dezvoltare a CR.

ACTIVITATEA FIZICĂ - Sedentarismul, lipsa exerciţiului fizic regulat, asociate deseori şi cu obezitatea, cresc riscul apariţiei CR

OBEZITATEA - exprimată prin creșterea indicelui de masă corporală(IMC), este asociat cu riscul pentru apariția unor neoplazii. Astfel, o creștere cu 5 Kg/m^2 a IMC corelează puternic cu riscul apariția cancerului renal, atât la bărbați cât și la femei (risc relativ de 1,24 la sexul masculin și 1,36 la sexul feminin). Mecanismele ce asigură asocierea patogenetică obezitate- cancer renal sunt:

- Creșterea nivelului seric al factorului de creștere a insulinei și insulin-like
- Creșterea nivelului seric de estrogeni
- Creșterea ratei de filtrare glomerulară
- Producția de adipokine și citokine implicate în carcinogeneză
- Asocierea crescută a unor patologii cronice (hipertensiune arterială, diabet zaharat)

FACTORI OCUPAȚIONALI – Carcinogenii din categoria 1(dovediți) pentru cancerul renal sunt: cocsul (materie primă obținută din cărbune, petrol, gudroane

și utilizată în metalurgie, industria chimică sau gospodărie) și tricloretilena(solvent utilizat în industrie). În categoria carcinogenilor probabili este inclusă percloretilena. Nu sunt studii care să dovedească cert rolul de carcinogen renal pentru arsenic, cadmiu, crom, plumb, nichel, hidrocarburi policiclice aromatice și azbest.

BOALA RENALĂ CHISITICĂ DOBÂNDITĂ – care se instalează la pacienții cu boală renală terminală și cu hemodializă, poate să asocieze un risc de 3-6 ori mai mare pentru apariția neoplasmului renal.

FACTORII HORMONALI – studii prospective largi au dovedit că histerectomia este un factor de risc semnificativ pentru apariția cancerului renal și, probabil, și vârsta menarhei și utilizarea de contraceptive orale. Numărul de nașteri nu a corelat cu riscul pentru cancer renal, deși în alte studii s-a observat că fiecare naștere crește acest risc cu 15%.

GENETICA ÎN CANCERUL RENAL – etiopatogenia cancerului renal este determinată de acțiunea factorilor de mediu în contextul susceptibilității genetice. Un număr important de ipoteze a fost avansat pentru conturarea profilului genetic al cancerului renal, dar au fost acceptate doar 3 mecanisme: metabolismul xenobiotic, receptorii vitaminei D și peroxidarea lipidelor.

Profilaxia

Principalele cauze determinante și evitabile, identificate pentru cancerul renal sunt obezitatatea, fumatul și HTA necontrolată, care au o prevalență sporită în populația generală și cărora le sunt atribuite jumătate din cazurile de cancer renal.

Profilaxia primară:

- monitorizarea ponderii corporale;
- alimentaţia sănătoasa: consumul unei varietăţi cât mai mari de alimente bogate în fibre vegetale, în special fructe, legume, peşte şi cereale, reducerea cantităţii de grăsimi de origine animală;
- utilizarea suplimentelor alimentare cu acid folic si calciu;
- reducerea cantităţii de alcool consumate;
- abandonul fumatului;
- activitatea fizică dozată vârstei.
- consumul adecvat de lichide pe parcursul zilei (1,5-2litri)
- micşorarea la minim a consumului de cafea.

Profilaxia secundară:

- USG- anual (la bolnavii cu patologia renală cronică cum ar fi: pielonefritele, glomerulonefritele, tumori benigne chisturi, angiomiolipom renal)
- Persoanelor după 40 ani cu antecedente familiare (rude apropiate ce au fost bolnave de CR) - consultul urologului, anual.
- Analiza generală a urinri la fiecare adresare la medicul de familie.
- În grupul de risc: uretrocistoscopie, o dată la 3 ani

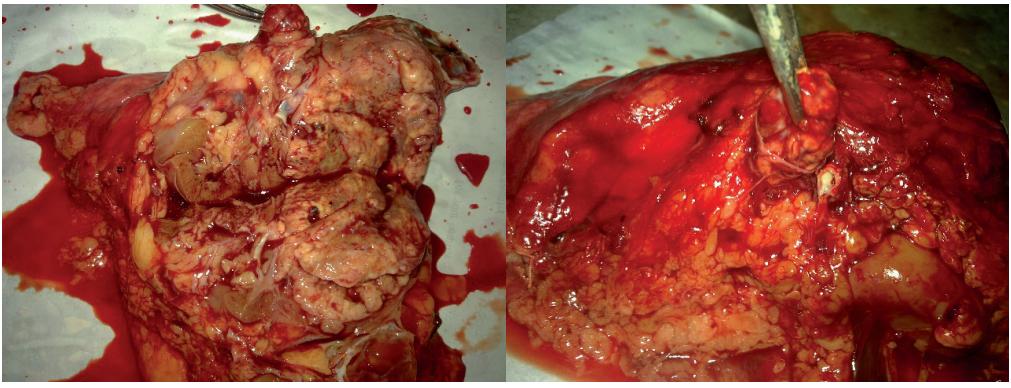
- Tratamentul la timp al infecţiilor (acute sau cronice) ale sistemului urinar.
- Tratamentul chirurgical şi medicamentos al maladiilor precanceroase şi de fond.

CLASIFICAREA

Clasificarea histologică a tumorilor renale (OMS 2002) – Trebuie mai nouă?

Tumorile nefrocelulare (epiteliale)

- Carcinom nefrocelular clarcelular
- Carcinom nefrocelular multilocular clarcelular
- Carcinom nefrocelular papilar
- Carcinom nefrocelular cromofob
- Carcinom a ducturilor Bellini
- Carcinom renal medular
- Carcinoame, asociate cu translocarea cromozomului Xp11
- Carcinom, asociat cu neuroblastom
- Carcinom tubular mucinos şi fusiform
- Carcinom nefrocelular neclasificat
- Adenom papilar
- Oncocitom



Tumorile metanefrogene

- Adenom metanefrogen
- Adenofibrom metanefrogen
- Tumora stromală metanefrogenă

Tumorile nefroblastice

- Reziduri nefrogene
- Nefroblastom
- Nefroblastom chistic parţial diferenţiat

Tumorile mezenchimale

- Preponderente la copii:
- sarcom clarcelular
- tumora rabdoidă
- nefrom congenital mezoblastic
- tumora osificantă a rinichiului la copii
- Preponderente la maturi:
- Leiomiosarcom (inclusiv şi a venei renale)
- Angiosarcom
- Rabdomiosarcom
- Histiocitom fibros malign
- Hemangiopericitom
- Osteosarcom
- Angiomiolipom

Angiomiolipom epitelioid

- leiomiom
- Hemangiom
- Limfangiom
- Tumora din celule juxtaglomerulare
- Tumora interstiţială renomedulară
- Şvanom
- Tumora fibroasă solitară

Tumori mezenchimale şi epiteliale mixte

- Nefrom chistic
- Tumora epitelială şi stromală mixtă
- Sarcom sinovial

Tumorile neuroendocrine

- Carcinoid
- Carcinoid neuroendocrin
- Tumora neuroectodermală primitivă
- Neuroblastom
- Feocromocitom

Tumorile ţesuturilor hemapoetic şi limfoid

- Limfom
- Leucemia
- Plasmocitom

Tumorile germinogene

- Teratom
- Corioncarcinom
- Tumorile metastatice

Diferențiere histopatomorfologică al cancerului renal (după Fuhrman)

Gx – gradul de diferenţiere nu a fost evaluat

G1 – grad înalt de diferenţiere

G2 – grad moderat de diferențiere

G3 – gradul jos de diferenţiere

G4 – cancer nediferenţiat

Extinderea și metastazarea cancerului renal.

Propagarea CR are loc prin diferite modalități. Propagarea locală cu implicarea în proces a organelor țesuturilor adiacente depășește foarte rar capsula (sau cel puțin destul de tardiv) invadează țesutul adipos perirenal, în mod excepțional cuprinzând suprarenala și organele intraperitoneale, uneori mușchii intercostali și abdominali. Metastazarea limfogenă este și ea relativ tardivă și inconstantă, cancerul renal nefiind un cancer limfofil. În primul rând se implică in proces ganglionii limfatici ai hilului renal, paravertebrali de-a lungul aortei venei cave inferioare. Pot fi metastazați retrograd ggl inghinali, supraclaviculari din stânga, iliaci și excepțional cei mediastinali. Metastazarea hematogenă pe cale venoasă este cea mai frecventă și o depășește în timp pe cea limfogenă. Din vena cavă inferioară celulele neoplazice ajung în mica circulație (acest moment explică prezenta metastazelor pulmonare, care se întâlnesc în 30% din cazuri), ulterior în circulația mare cu metastaze hepatice, cerebrale și mai ales, osoase.

Clasificarea clinică a cancerului renal. Clasificarea histologică a tumorilor renale (2017)

T -Tumora primară

Tx - Tumora primară nu poate fi evaluată

T_0 - Nu există dovezi ale tumorii primare

T_1 - Tumoră de 7 cm sau mai puţin în dimensiunea maximă, limitată la rinichi

T_{1a} - Tumoră de 4 cm sau mai puțin

T_{1b} - Tumoră mai mare de 4 cm, dar nu mai mare de 7 cm

T_2 - Tumoră mai mare de 7 cm în dimensiunea maximă, limitată la rinichi

T_{2a} - Tumoră mai mare de 7 cm, dar nu mai mare de 10 cm

T_{2b} - Tumoră mai mare de 10 cm, limitată la rinichi

T_3 - Tumora se extinde în venele majore sau în ţesuturile perinefritice, dar nu în glanda suprarenală ipsilaterală şi nu dincolo de fascia Gerota

T_{3a} - Tumora se extinde în vena renală sau în ramurile sale segmentare ori invadează sistemul pielocaliceal sau grăsimea perirenală şi/sau din sinusul renal (peripelviană), dar nu dincolo de fascia Gerota

T_{3b} - Tumora se extinde în vena cavă, sub diafragm

T_{3c} - Tumora se extinde în vena cavă deasupra diafragmului sau invadează peretele venei cave

T_4 - Tumora se extinde dincolo de fascia Gerota (inclusiv extensia contiguă în glanda suprarenală ipsilaterală)

N - Ganglioni limfatici regionali

N_x - Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluaţi
N_0 - Nu există metastaze în ganglionii limfatici regionali
N_1 - Metastaze în ganglionii limfatici regionali

M - Metastaze la distanţe

M_0 - Nu există metastaze la distanţă
M_1 - Metastaze la distanţă

Stadializare

Stadiul I	T_1	N_0	M_0
Stadiul II	T_2	N_0	M_0
Stadiul III	T_3	N_0	M_0
	T_1, T_2, T_3	N_1	M_0
Stadiul IV	T_4	Oricare N	M_0
	Oricare T	Oricare N	M_1

TABLOUL CLINIC AL CANCERULUI RENAL

Majoritatea tumorilor renale timp îndelungat evoluează asimptomatic. Acest fapt rămâne caracteristic atât pentru tumorile benigne, cât şi pentru cele maligne, manifestându-se clinic numai la atingerea dimensiunilor considerabile. Deseori bolnavii se adresează la medic prezentând clinica metastazelor multiple fără acuze referitoare la tumoarea primară. Cu toate acestea cancerul renal se caracterizează prin triada: hematurie (50-60%), prezența tumorii palpabile in regiunea lombară (30-40%) dureri lombare (40-50%). Prezenta triadei demonstrează în cele mai multe cazuri un proces tumoral avansat. Hematuria apare în rezultatul descompunerii tumorii, iar durerile sunt datorate implicării în proces a capsulei renale.

Durerile și hematuria nu sunt semne patognomonice pentru cancerul renal, deoarece majoritatea maladiilor parenchimului sau al bazinetului se manifestă tot prin aceste simptome. Trebuie de ținut cont de faptul, că nu orice tumoare palpabilă este în mod obligatoriu un cancer. Însă prezența unuia dintre semnele descrise mai sus, pune in gardă medicul și face să se suspecteze o neoformațiune renală.

Se palpează ușor tumorile situate in polul inferior al rinichiului, tumorile polare superioare se palpează bine numai atunci, când tumora este de dimensiuni

considerabile. Referitor la tumorile primare ale bazinetului este aceeași situație, ele devenind palpabile numai la implicarea parenchimului renal.

În cele mai multe cazuri palpator se depistează o tumoră de consistență dură, cu contururi neuniforme, uneori puțin dureroasă, cu mobilitate redusă.

Din triada simptomelor cancerului renal hematuria se manifestă mai precoce și mai frecvent în tumorile bazinetului. Hematuria are o importanță primordială în diagnosticul precoce al tumorilor renale, prin faptul că atrage atenția pacientului, în timp ce tumorile palpabile de cele mai multe ori sunt diagnosticate de către medic.

Așadar hematuria este simptomul de bază foarte important în diagnosticarea tumorilor renale. Ea este rezultatul uzurării vaselor sau descompunerii cancerului.

Hematuria apare spontan și se menține pe parcursul a 1-2 zile, uneori câteva ore doar excepțional este permanentă și profuză. Pentru cancerul renal, spre deosebire de alte patologii ale rinichiului, este caracteristică hematuria totală, cu cheaguri vermiforme, de durată scurtă, cu semne pronunțate sau asimptomatică. Creșterea tumorală la nivel renal determină hematurie (50-60%), durere lombară (40%), prezența de masa tumorală la palpare (30-40%) sau sindrom Wünderlich. Triada clinică se întâlneşte la 10% dintre pacienţi. Hematuria în tumorile renale este totală și reprezintă un semnal de alarmă pentru pacient. Durerea este de tip nevralgic şi are ca mecanism distensia capsulei renale sau invadarea structurilor anatomice de vecinătate. În cazul hematuriei cu cheaguri şi a hidronefrozei secundare, durerea poate avea o evoluţie colicativă. Creşterea tumorală la nivel metastatic conform sediilor induce: tuse, dureri osoase, o simptomatologie neurologică. Extensia tumorală la nivelul venei renale și a venei cave inferioare determină edem a extremității inferioare și varicocel. Clinic, pacientul prezintă durere, masa lombară palpabilă și uneori hematurie macroscopică sau febră. Explorările de laborator obiectivează prezența anemiei. Cauza principală pentru sindromul Wünderlich este patologia tumorală renală malign și benign (carcinomul cu celule renale, angiomiolipomul, oncocitomul, chisturile renale) dar poate să cuprindă și tumori suprarenaliene, boli sistemice (poliartrita nodoasă, granulomatoza Wegener), tulburări de coagulare sau tratament anticoagulant, rupture retroperitoneale vasculare (anevrism de aortă) sau pacienţi cu dializă. Intervenția chirurgicală are indicație de urgență, dar nefrectomia nu trebuie să fie obligatorie, conservarea unității renale fiind luată în considerare ori de câte ori există această posibilitate.

Durerile și accesele de colică nefritică la apogeul hematuriei sunt aproape obligatorii în nefrolitiază și tuberculoză. Totodată trebuie de ținut cont de faptul, că în nefrite hematuria nu este însoțită de dureri.

În tumorile parenchimului și bazinetului renal hematuria nu este însoțită de dizurie, spre deosebire de nefrolitiază, tuberculoză, hidronefroză și nefroptoză. Uneori în CR se poate întâlni colica renală datorată cheagurilor de sânge, care struează ureterele. Hematuria abundentă poate cauza tamponade urinare cu cheaguri, survenind retenția acută de urină. După cum s-a menționat mai sus, hematuria are o durată scurtă și se poate repeta peste câțiva ani.

În CR durerile se întâlnesc în 40% de cazuri și sunt diferite după intensitate, durată și localizare. Ele pot fi atenuate sau acute, foarte rar cu manifestări de colică nefritică, cu

iradieri frecvente în organele urogenitale externe si însoțite de dizurii. Cauza durerilor atenuate este extinderea capsulei fibroase a rinichiului de către tumora în creștere. Durerile de caracter neuralgic sunt, probabil, rezultatul compresiei de către tumoră a trunchiurilor nervoase sau invazia lor și de regulă, sunt localizate în regiunea lombară, mai rar în cea iliacă și sacrală. Prezența durerilor în rinichiul contralateral poartă un caracter reflector și se întâlnește în 30-40% din cazuri. În cazurile avansate durerile sunt consecința compresiunii mecanice a tumorii asupra organelor și țesuturilor adiacente sau afectarea lor. Cel mai des sunt lezate organele intraabdominale și retroperitoneale (suprarenalele, pancreasul, duodenul, vezica biliară, colonul, stomacul și ficatul. De obicei bolnavii acuză dereglări intestinale (constipații, diaree) și disconfort gastric (grețuri, eructații, pirozis). Compresia duodenului și veziculei biliare provoacă dischinezii în sistemul biliar cu apariția icterului și hepatomegaliei. Tumorile polar superioare comprimă diafragmul și pot fi însoțite de dispnee. Implicarea metastatică sau a procesului tumoral primar a vaselor și nervilor provoacă apariția varicocelului (dilatarea venelor cordonului spermatic, mai frecvent din partea stângă) și dilatarea venelor labiilor mari la femei, care nu dispar în decubit dorsal, foarte rar sunt însoțite de dureri și pot fi bilaterale.

Implicarea venei cave inferioare este cauza edemelor membrelor inferioare, ascitei și dilatării venelor subcutanate ale abdomenului «cap de meduză».

Uneori în afara triadei pe primul plan apar semnele intoxicației: anorexie, scăderea ponderii, febră și hipertensiune arterială. Luând în considerație faptul, că febra îndelungată (uneori chiar câteva luni) poate fi unicul semn al CR, pacienții cu febră aparent nemotivată trebuie să fie supuși unui examen urologic minuțios.

La bolnavii cu cancer renal hipertensiunea arterială este cauzată de ischemia parenchimului renal și șuntarea arterio-venoasă în țesutul tumoral.

În cazul insuficienței renale cronice care are tendință spre exacerbare, apar semnele clinice ale gastritei uremice, enterocolitei etc. Dintre simptomele de metastazare la distanță a CR ce evoluează latent, cel mai frecvent clinic se evidențiază metastazele osoase, însoțite de dureri sâcâitoare, permanente, cu intensificare in timpul nopții. La lezarea coloanei vertebrale durerile poartă un caracter neuralgic, apar pareze si paralizii ale membrelor inferioare, incontinență de urină și mase fecale.

Metastazarea CR în plămâni se manifestă prin tuse, hemoptizie și dispnee. Uneori metastazele sunt depistate întâmplător la radiografia cutiei toracice, de regulă ele fiind multiple.

În metastazarea hepatică evoluția procesului tumoral o perioadă de timp este de asemenea asimptomatică, depistându-se ocazional la ultrasonografie sau investigație radioizotopă. Icterul, pruritul cutanat si alte semne de intoxicație apar in fazele terminale. Uneori ca urmare a intoxicației suferă rinichiul contralateral, ceea ce se manifestă prin semne nefritice, care dispar după nefrectomie.

Sindroamele paraneoplazice

Sindroamele paraneoplazice sunt prezente la 10-40% dintre pacienții cu neoplasm renal, fiind grupate în aproximativ 15 forme clinice, endocrinologice (hipercalcemia, hipertensiunea arterială, policitemia, sindromul Stauffer, galactoreea,

sindromul Cushing, modificarea metabolismului glucozei) şi non-endocrinologice (amiloidoză, neuromiopatie, vasculopatie, anemie, nefropatie, coagulopatie sau creşteri ale prostaglandinelor). Un studiu recent a identificat o rată mult mai mare a prezenței sindroamelor paraneoplazice, de 67,9%, la pacienţii cu neoplasm renal, cele mai frecvente forme fiind creşterea VSH-ului (52%), hipertensiunea arterială (36%), caşexia (33%), anemia (31%), pirexia (23%), alterarea funcţiei hepatice (14%), hipercalcemia (6%), policitemia (6%), varicocelul (2%) şi neuropatia (1%). Prezența sindroamelor paraneoplazice la pacienţii cu neoplasm renal reprezintă un factor de pronostic nefavorabil şi poate avea un rol predictiv asupra supraviețuirii.

FORMELE CLINICE

În aspectul clinic deosebim 5 forme de manifestare a cancerului renal.

1. Forma hematurică în care hematuria, deși inconstantă, are un caracter revelator. Cheagurile de sânge, care pot fi lungi și subțiri, pot determina dizurii accentuate sau chiar retenție acută de urină.
2. Forma tumorală. La palparea bimanuală se depistează conturul net al polului inferior al rinichiului, consistența sa fiind remitentă, dură sau inegală cu zone mai moi, cu suprafața netedă sau neuniformă, palparea fiind nedureroasă. Această formă nu prezintă simptome urinare și trebuie diferențiată de tumorile intraperitoneale.
3. Forma mixtă (hematurico-tumorală) se întâlnește relativ rar. Clinic prezența tumorii se manifestă prin hematurie și palparea în flanc a rinichiului tumoral, mărit în volum.
4. Forma febrilă. Unicul și principalul semn este febra, care in 10% este legată de procesul tumoral nu de suprainfecție. Febra poate duce in eroare medicul. Ea are un caracter hectic, recurent sau ritmic și corelează cu hematuria, fiind rezistentă la antibiotice și dispăre odată cu nefrectomia. Febra este explicată prin devesarea în circulație a unor substanțe piretogene proteice din formațiunea tumorală. Această formă are o evoluție foarte malignă și un pronostic grav.
5. Forma metastatică. Semnele clinice ale tumorii primare nu se manifestă și numai apariția metastazelor este revelatoare. Metastazele sunt localizate în oasele tubulare lungi, rahis, plămâni, creier etc. Mt osoase sunt descoperite întâmplător sau prin fracturi patologice. Radiografia descoperă leziunile metastatice, uneori fracturi, iar urografia intravenoasă decelează leziunile tumorale ale rinichiului.

DIAGNOSTICUL
Investigațiile clinice

1. Semne clinice ale sindromului dereglărilor generale (slăbiciune, fatigabilitate, dispnee la efort fizic, vertijuri, palpitaţii, pierdere ponderală, inapetenţă, febră etc.);
2. Semne clinice ale tumorii palpabile (localizarea tumorii, mobilitatea, dimensiunile, consistența);

3. Semnele dereglărilor de micție: apariția hematuriei (caracterul ei durata, perioada apariţiei, poate fi macroscopică, totală, spontană,unică sau repetată, abundentă, indoloră sau dureroasă, sau slabă etc.)

Investigațiile paraclinice

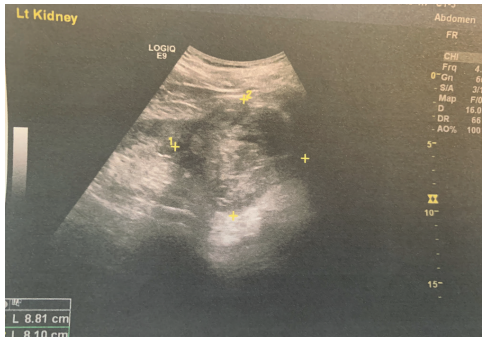
Prin metodele imagistice se detectează formațiunile tumorale renale, se diferenţiază leziunile benigne de cele maligne, se realizează stadializarea TNM, se identifică diferitele subtipuri histologice de tumori renale, se poate supraveghea activ evoluţia tumorilor renale şi se monitorizează pacienţii post nefrectomie pentru decelarea posibilei recurențe a bolii. Metodele imagistice utile pentru aprecierea unităților renale sunt ultrasonografia, tomografia computerizată, urografia intravenoasă și imagistica prin rezonanță magnetică.

Ultrasonografia

Ecografia abdominală este principala metodă de evaluare a leziunilor renale, fiind larg răspândită și accesibilă medicilor și pacienților. Prin ultrasonografie se apreciază prezența formațiunilor renale, precum și dimensiunea, vascularizația și ecogenitatea acestora, se diferențiază leziunile chistice transonice de cele izo- sau hiperecogene, parenchimatoase, sau se poate monitoriza creşterea tumorală.

Astfel, prin ultrasonografie se detectează 58% dintre tumorile renale cuprinse între 15 şi 20 mm, în timp ce tomografia computerizată detectează 100% dintre acestea.

Criteriile ecografice de malignitate pentru chisturile renale sunt: peretele chistic îngroşat (peste 2 mm), septele multiple îngroşate (peste 2 mm) sau nodulare, prezenta de calcifieri centrale sau neregulate şi prezența de semnal vascular la nivelul peretelui sau septului chistic. Aspectul tumorilor renale este de masă solidă cu diferite ecogenitate: hiperecogen, izoecogen sau hipoecogen raportat la ecogenitatea parenchimului renal.



Examinarea Doppler permite explorarea arterei şi venei renale cu posibilitatea obiectivării de trombi tumorali venoși în vena renală sau vena cavă inferioară. **(foto)**

Utilizarea de substanţă de contrast permite explorarea chiar și în condițiile de vase mici, cu flux scăzut. Principiul metodei constă în utilizarea de agenţi de contrast sub formă de microbule (microsfere de gaz, aer sau perfluorcarbon) care sunt biodegradabili. Aceste bule traversează încet patul capilar tisular şi produc o creştere a ecogenităţii sângelui.

Avantajele utilizării ecografiei cu acumulare de contrast sunt date de faptul că este o metodă sigură, simplă, tolerată bine de către pacienţi, fără să iradieze, fără nefrotoxicitate şi cu explorare în timp real.

Tomografia computerizată

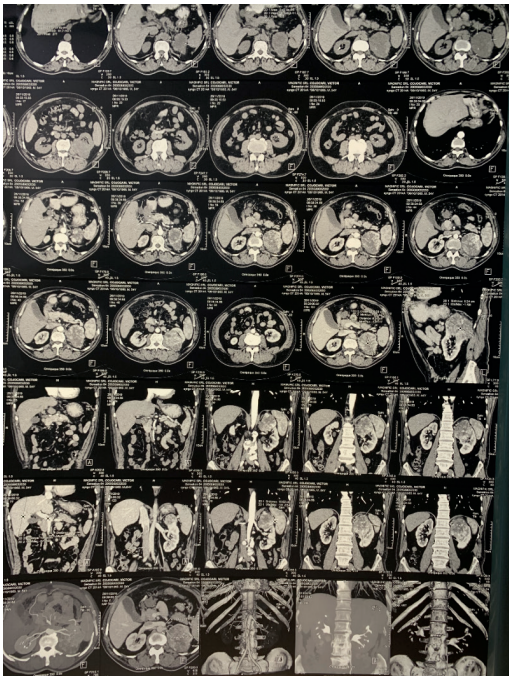
Evaluarea formațiunilor tumorale prin tomografie computerizată cu substanţă

de contrast presupune urmărirea și achiziția de imagini în trei faze: precontrast, faza parenchimatoasă cortico-medulară și faza excretorie.

Faza precontrast sau nativă este utilă pentru identificarea zonelor cu țesut gras sau de calcifieri si pentru setarea măsurătorilor densității (unitățile Hounsfield) care vor diferenția leziunile chistice (lichidiene) de masele solide.

Administrarea substanţei de contrast permite detectarea formațiunii tumorale şi explorarea trăsăturilor acesteia: localizarea, vascularizația rinichiului, vascularizația leziunii și interesarea venoasă tumorală.

Faza excretorie este utilă mai ales pentru detecția formațiunilor tumorale dimensiuni mici, pentru identificarea modificărilor anatomice sau pentru prezenţa invaziei tumorale în sistemul pielocaliceal.



Tomografia computerizată are o acurateţe înaltă pentru detecția tumorilor renale corticale (sensibilitate de 100% și specificitate de 95%).

Măsurarea densităților tisulare precontrast şi postcontrast nu trebuie să indice o diferenţă mai mare de 15-20 de unităţi Hounsfield în țesutul normal. De asemenea, prezenta de calcifieri în interiorul maselor tumorale solide este sugestivă pentru malignitate. Leziunile exofitice au prognostic mai bun pentru că sunt mai frecvent de tip histologic cu celule non-clare şi astfel mai puțin agresive, în timp ce leziunile centrale sunt mai frecvent de tip histologic cu celule clare și cu evoluție mai agresivă.

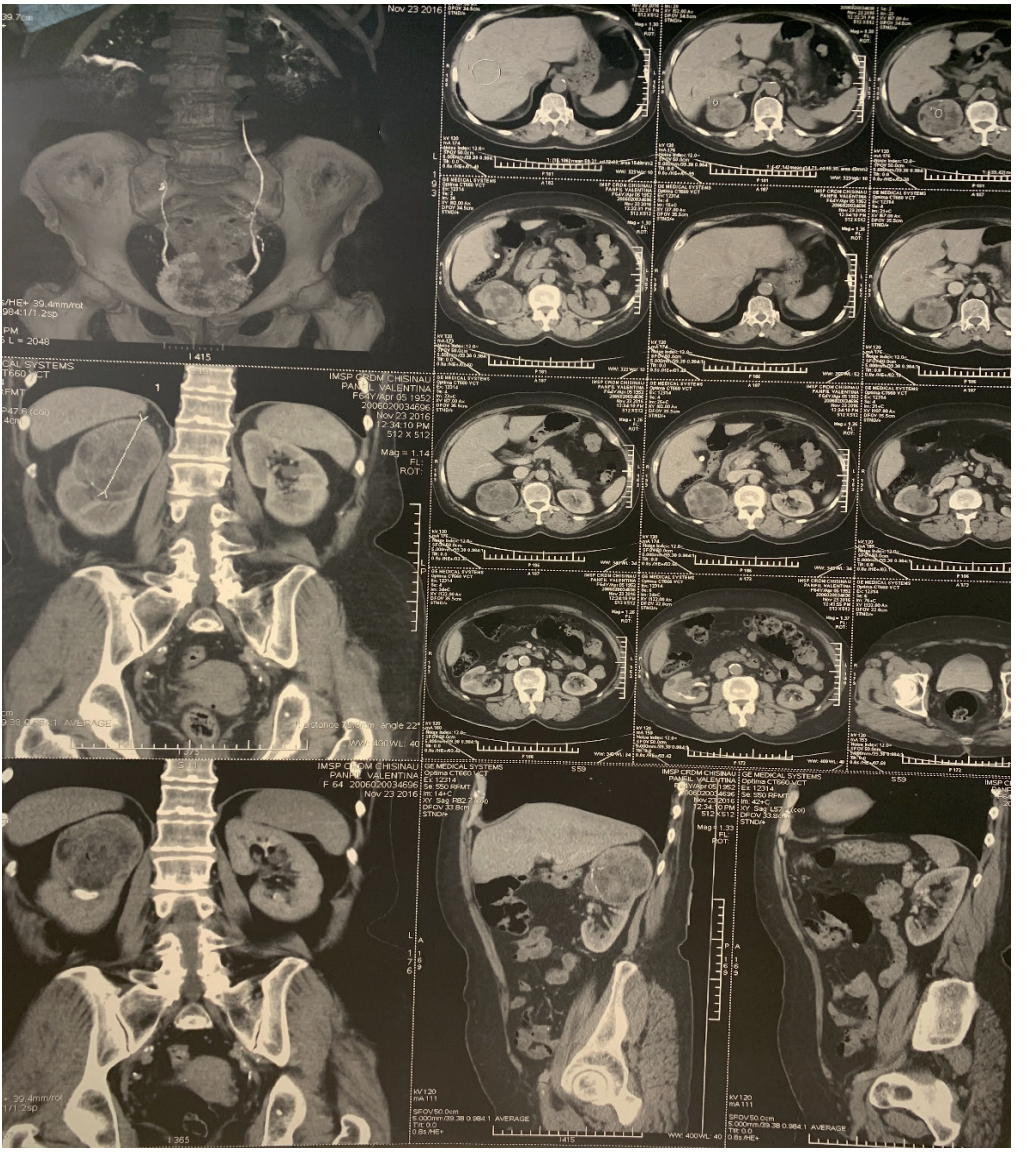
RMN

Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) oferă avantaje față de celelalte metode imagistice datorită capacității crescute de evidenţiere a contrastului între ţesuturile moi și datorită capacității imagistice multiplan. Mai mult, această tehnică, folosește gadoliniu ca agent de contrast și se poate utiliza la pacienții cu insuficiență renală. Un alt avantaj este dat de posibilitatea utilizării pentru aprecierea creşterii tumorale în perioada de sarcină la femeile care sunt cunoscute cu formațiuni tumorale în gestație.

Avantajele metodei se mențin atât în diagnostic (evaluarea maselor tumorale mici sau stabilirea originii masei tumorale), cât și în monitorizarea post tratament.

În concluzie, orice masă tumorală non-adipoasă sau chist renal care concentrează substanța de contrast este considerată potențial malignă şi are indicație chirurgicală. Pe

baza trăsăturilor tumorale înregistrate cu ajutorul imagisticii prin rezonanță magnetică se poate stabili un scor cu valoare prognostică: dimensiunea tumorii, localizare periferică versus centrală, intensitatea în ponderația T2 și gradul de concentrare a contrastului, prezenta grăsimii, prezenta de necroză intratumorală, prezența de vase retroperitoneale colaterale şi de tromboză de venă renală.



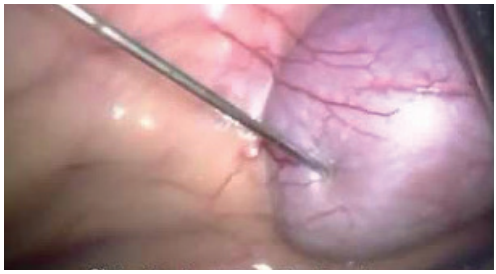
Biopsia renală

În contextul creşterii semnificative a numărului de tumori in stadiul T1 cu indicație de nephron sparing surgery și pentru care imagistica nu poate indica profilul

de agresivitate, dar şi a dezvoltării metodelor minim invazive de tratament, rolul biopsiei renale a atras atenţia. Indicațiile biopsiei renale sunt:

1. Diferenţierea tumorilor renale benigne de cele maligne pentru evitarea nefrectomiilor ne-necesare, în contextul în care 20% din tumorile renale mai mici de 4 cm sunt benigne. Astfel, 46,3% din tumorile renale sub 1 cm, 22,4% din cele sub 2 cm, 22,0% din cele sub 3 cm şi 19,9% din cele sub 4 cm sunt tumori benigne.
2. Asistarea deciziei terapeutice:
   a. Identificarea pacienţilor cu indicaţie pentru supraveghere activă;
   b. Confirmarea histopatologică a diagnosticului la pacienţii cu tumori inoperabile sau metastatice pentru stabilirea indicației de terapie moleculară ţintită.
3. Anterior sau în timpul intervențiilor de ablație tumorală (radiofrecvență, criochirurgie sau HIFU).
4. Monitorizarea pacienților după terapia ablativă pentru controlul eficienței tratamentului.

Acuratețea metodei pentru diferenţierea țesutului benign de cel malign este cuprinsă între 89 92%, pentru stabilirea subtipului histologic între 78-92% şi pentru stabilirea gradului nuclear între 70-74%.



Biopsia masei tumorale renale a dus la modificarea strategiei de tratament la 34 - 47% dintre pacienţi. In cazul prezenţei de tumori renale sincrone se indică biopsia tuturor leziunilor. Riscul de însămânţare malignă prin biopsia tumorilor renale este neglijabil.

Puncţia biopsie renală implică prelevarea unuia sau mai multor fragmente bioptice de la nivelul parenchimului renal, fragment ce va fi ulterior analizat atât în microscopie optică cât şi în microscopie electronică (în unele situaţii se realizează şi studii imunohistochimice) în scopul confirmării unor diagnostice pentru unele afecţiuni ale rinichiului. Sunt mai multe modalităţi de realizare a puncţiei biopsie renală:

- *biopsia renală ghidată prin ultrasunete*
- *biopsia renală ghidată prin CT*
- *biopsia renală prelevată în cursul unei intervenţii chirurgicale*.

Cea mai frecvent întâlnită este puncţia renală ghidată cu ajutorul ultrasonografiei.

Prelevarea de ţesut renal se poate face prin două modalităţi:

- *biopsia percutanată* – aceasta utilizează un ac special semi-automat având dimensiuni de 16-18 G, ac ce va fi poziţionat la nivelul proiecţiei cutanate a rinichiului.

- *biopsia deschisă* – prelevarea de parenchim renal se realizează direct din rinichi în timpul unei intervenţii chirurgicale.

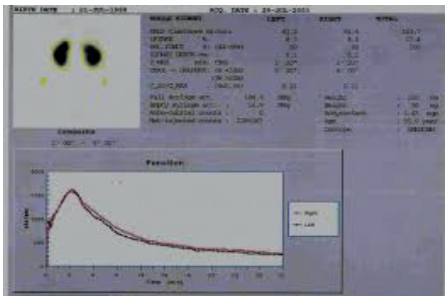
Urografie intravenoasă

Estimarea stării funcționale a rinichilor depistarea semnelor sigure de alterări în sistemul pielocaliceal poate fi efectuată prin urografie intravenoasă. Într-o localizare mai superficială a tumorii se depistează mărirea distanței de la marginea calicelor până la capsula renală. La afectarea mai profundă se evidențiază deformarea calicelor cu devierea lor în partea opusă, în cazul sediului tumorii in afara calicelor acestea sunt alungite, ceea ce se explică prin tragerea lor spre periferie, calice răsfirate - în sediul tumorii între calice, defectul de umplere sau semnul bontului (amputație de calice) - la infiltrarea lor directă de către tumoare. Același semn al defectului de umplere sau chiar amputare apare în cazul infiltrării bazinetului, acesta având contururi neuniforme neclare, ureterul fiind deformat «în baionetă» și deviat spre linia mediană, aproape paravertebral. Acest din urmă simptom este mai caracteristic pentru tumorile polare inferioare.

Ureteropielografia retrogradă

Ureteropielografia retrogradă prezintă în fond același complex simptomatic și este recomandată în cazurile dereglărilor funcționale ale rinichilor cu uree și creatinină sporită, stare alergică a pacientului față de substanțele de contrast cu iod, când se presupune sediul tumorii în bazinet. Retropneumoperitoneul este recomandat in tumorile cu dezvoltare periferică, care nu interesează cavitățile pielocaliceale. În asemenea cazuri se evidențiază o umbră renală deformată.

Renografia



Administrarea intravenoasă a unei substanțe radioizotopice duce la acumularea acesteia în țesuturile renale. Metoda se bazează pe capacitatea rinichilor de a extrage hippuranii din sânge și de a-l excreta cu urină. La detectarea sa folosind senzori de scintilator care sunt instalate deasupra rinichilor.

Scintigrafia oaselor

Scintigrafia osoasă este o investigație medicală non-invazivă menită pentru depistarea afecțiunilor oncologice.

Diagnosticarea corectă a afecțiunilor oncologice, precum și depistarea stadiului acestora sunt două lucruri esențiale pentru tratamentul eficient al cancerului.

Una dintre investigațiile imagistice moderne recomandate pentru pacienții oncologici este scintigrafia osoasă, o formă neinvazivă de scanare a sistemului osos, prin care se depistează diverse afecțiuni și anomalii existente la nivelul oaselor.

Scintigrafia presupune administrarea intravenoasă a unui preparat radiofarmaceutic și apoi scanarea sistemului osos, pentru a depista eventuale dereglări prezente în structura osoasă.

Acest tip de investigație oferă informații valoroase despre existența sau evoluția diverselor afecțiuni oncologice, dar și despre inflamații, artroze sau dureri a căror cauză este încă neidentificată.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferenţial al CR se impune în:

- Tuberculoza renală
- Polichistoza renală
- Pielonefrita xantogranulomatoasă
- Chist solitar renal
- Angiomiolipomul renal
- Abces renal
- Limfoamele renale
- Tumori renale (adenomul renal sau metastatice)

Momente cheie în diagnosticul diferenţial

În cazul oricărei suspecţii de afecţiune tumorală sau netumorală renală, datele subiective şi obiective (fizicale) nu sunt suficiente pentru a diferenţia CR de alte maladii, în toate cazurile fiind recomandat următorul algoritm de cercetare: USG sistemului uroexcretor- UIV cu cistograma descendenta –TC renală şi abdomenului aceste metode nu sunt competitive, ci complementare şi necesită a fi efectuate în toate cazurile suspecte.

Tuberculoza renală

Diferenţierea se efectuează în baza; -USG şi -UIV, unde se pot citi semnele caracteristice afectării tuberculoase al rinichilor, sistemului de excreţie superior şi inferior; De asemenea semnele date de TC renală.

Chist solitar renal

Sunt descrise diferite tipuri de leziuni chistice renale clasificându-se în funcţie de: conturul, grosimea, prezenţa calcificărilor la nivelul pereţilor, sau septurilor, densitatea fluidului, prezenţa unor leziuni solide în interiorul sau periferia chistului

Adenomul renal

Diagnosticul diferenţial cu alte tumori renale rare este greu de făcut, în special cu adenomul renal, relaţia dintre acesta şi CR fiind mai ales patogenică. Tumorile benigne unice cresc mai rar de dimensiunile mai mare de 2 cm (doar intra- și postoperator prin ex. morfopatologic).

Angiomiolipomul renal

Tumori benigne cu dimensiuni uneori impresionante, sunt diferenţiate de cancere la examenul tomografic computerizat prin conţinutul celulo-grăsos, cu densităţi mai mici decât apa în unităţi Hounsfield.

Abcesul renal

Este sugerat de febră, dureri lombare şi leucocitoză, cu prezența sursei de intrare (cutanată, bucodentară etc.) în antecedentele apropiate.

Limfoamele renale

Carcinoame renale tranziţionale, cancerele glandei suprarenale şi tumori renale secundare (metastaze în rinichi) reprezintă alte entităţi care vor fi diferenţiate clinic şi mai ales, tomodensiometric de carcinoamele renale parenchimatoase primitive.

TRATAMENTUL

Principiile de tratament radical în CR

- Metoda principală de tratament, ce poate asigura vindecarea este cea chirurgicală.
- Scopul tratamentului radical în CR constă în excizia în întregime a țesutului tumoral – fiind realizat prin nefrectomie radicală sau operaţii conservatoare (nefrectomie parțială)

Principiile nefrectomiei radicale

- Operația standard ce asigură securitatea oncologică este nefrectomia radicală, care constă în ligaturarea primară a arterei și venei renale, cu excizia în bloc a țesutului adipos paranefral și glandei suprarenale în afara fasciei Gerota, asociată cu limfodisecție regională.

Alegerea căii de acces depinde de volumul tumorii, topografia acesteia, prezența sau absența limfadenopatiilor, vârsta și starea biologică a pacientului.

Acest tip de intervenţie se efectuează de regulă prin abord transperitoneal, prin incizie mediană, subcostală, incizia Giuleani, Şevron.

Avantajul abordului constă în accesul larg cu posibilitatea ligaturării primare a arterei și venei renale cu controlul posibilelor leziuni vasculare și efectuarea limfodisecției și unor operații tactice sau de necesitate asociate- colectomie, splenectomie, hepatectomie, rezecția mușchiului psoas.

Principiile operaţiilor conservatoare pentru CR:

Indicaţiile pentru operaţiile conservatoare la pacienţi cu CR se împart în trei categorii-absolute, relative şi elective.

Indicaţiile absolute, includ prezenţa unicului rinichi congenital, chirurgical sau funcţional şi cazurile cu tumori bilaterale sincrone.

Indicaţiile relative, includ pacienţii cu tumori unilaterale şi rinichi contralateral cu afecțiuni benigne dar cu potenţial evolutiv ce îi afectează funcţia în viitor: litiaza, stenoza arterială, diabet, nefroscleroza.

Indicațiile elective, includ pacienţii cu rinichi contralateral normal cu tumoare până la 4 cm, fără depășirea capsulei (pT1), limfadenopatii (No) şi metastaze la distanţă (Mo). Comparativ cu nefrectomia radicală, intervenţiile conservatoare necesită investigaţii adăugătoare pentru cunoașterea detaliată a anatomiei renale şi in special a vascularizării. De obicei este suficientă angiografia CT spiralată. Tehnicele de nefrectomie parţială sunt:

1. Enuclearea simplă a tumorii.
2. Nefrectomia polară segmentară.
3. Rezecţia cuneiformă
4. Rezecţia transversală.

Tumorile mari sau situate intrarenal necesită ocluzie temporară a arterei renale. Daca ocluzia anticipat depăşeşte 30 min, se utilizează hipotermia *in situ*. După terminarea nefrectomiei se recoltează biopsie din patul tumoral. Marginile pozitive obligă rezecție mai largă sau nefrectomie.

Schemele de tratament al pacienţilor cu CR în raport cu stadiul maladiei :

Stadiul I

La tumori < 4 cm poate fi electiv recomandată nefrectomia parțială

La tumori < 7 cm: nefrectomie radicală

Stadiul II

- Tumoare > 7 cm limitată la rinichi: nefrectomie radicală

Stadiul III

- pT3a - extensie extrarenală fără afectarea fasciei Gerota: nefrectomie radicală, radioterapie
- pT3b - tumoare extinsă in vena renală şi vena cava: nefrectomie radicală cu cavatomie şi trombectomie

Stadiul IV

- Tumoarea depăşeşte fascia Gerota: nefrectomie radicală la necesitate cu intervenții asociate: splenectomie, colectomie, rezecție hepatica etc., radioterapie postoperatorie.
- Nefrectomie paliativă cu scopul controlului unor simptome severe: hematurie majoră, hemoragie retroperitoneală, sindromul paraneoplazic sau dolor.

- Nefrectomie paliativă la pacienţii cu metastaze în scopul regresiei metastazelor şi prelungirii supravieţuirii in asociere cu chimioterapie, imunoterapie, radioterapie.

După operaţiile paliative:

- Radioterapie postoperatorie
- Imunoterapie sau chimioterapie sistemică
- Monitorizare.
- Tratament simptomatic.

Principiile de tratament paliativ în CR:

Tratamentul paliativ este îndreptat spre ameliorarea calităţii vieţii şi spre majorarea supravieţuirii pacienţilor incurabili (stadiul IV).

Tratament chirurgical:

- Nefrectomie paliativă/simptomatică cu scopul controlului unor simptome severe: hematurie majoră, hemoragie retroperitoneală, sindromul paraneoplazic sau dolor.
- Nefrectomie paliativă la pacienţii cu metastaze în scopul regresiei metastazelor şi prelungirii supravieţuirii in asociere cu chimioterapie, imunoterapie, radioterapie.
- Categoriile de pacienţi la care poate fi indicată nefrectomie adjuvantă sunt:
- pacienţii cu metastaze unice rezecabile chirurgical
- pacienţii selectaţi, tineri cu tumoare primar rezecabilă chirurgical, şi cu metastaze limitate pulmonare care pot fi incluşi in tratament sistemic, de regulă imunoterapie.

RT simptomatică este indicată cu scopul:

1. Radioterapia în plan postoperator.
2. Radioterapie cu scop simptomatic.

Radioterapia adjuvantă postoperatorie în tratamentul Ca renal are un scop paliativ și profilactic și este indicată în caz de invazia tumorii în capsula renală și prezența metastazelor în gl. limfatici regionali.

Nefrectomie radicală RT postoperatorie poate îmbunătăți rezultatul tratamentului local, în deosebi la tumorile T3-T4. Tratamentul radiant se aplică la aparatele TERABALT cu Co60 energia 1,25 MeV sau prin iradiere la accelerator liniar cu energie înalta 6-15MeV. Postoperator se aplica doza 40-50 Gy in 20- 25 fracții în regim clasic de fracționare 2 Gy în decurs de 4-5 săptămâni cu includerea lojei renale, gl. limfatici paraaortali și paracavali.

RT se aplica după pregătirea minuțioasa a pacientului cu topometria organului și CT scanare a cavității abdominale, poziția pacientului rămâne identică în timpul tratamentului, din 3-4 câmpuri de iradiere cu dimensiunile 14x13cm. Limita superioară

a câmpului de iradiere se află la nivelul discului intervertebral vertebrelor toracice Th11-Th12, limita inferioară la nivelul discului intervertebral al vertebrelor lombare L4-L5.

RT simptomatica se aplica cu scop de jugulare a sindromului algic in caz de metastaze in oase, in regim concentrat cu doza la ședința de 5Gy timp de 6-7 zile, doza sumară fiind de 30-35Gy, care evident ameliorează starea generala a pacientului si îmbunătățirea calității.

PChT sistemică: Pacienţii cu stadiul IV (orice T orice N M1) al CR, care poate fi efectuată conform diferitor scheme:

Tratament simptomatic.

Principiile de imunoterapie şi PChT în CR:
Tratamentul medical

- Criteriile generale de spitalizare:
- Diagnosticul stabilit morfologic
- Prezenţa indicaţiilor pentru tratament specific (imunoterapie, chimioterapie, tratament hormonal)
- Starea generală, ce permite efectuarea tratamentului specific
- Lipsa patologiilor concomitente pronunţate (decompensate)
- Indicii de laborator – în limitele admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific
- Indicaţii pentru imunoterapie, chimioterapie şi tratament hormonal:
- Boala recidivantă şi metastatică

Bibliografie

1. Coman I., Popescu I.,Ciuce C. ,,Tratat de chirurgie, ediția a II, vol IX: Uro-Oncologie,, 2016
2. Sinescu I, Gluk G.,Hîrza M., (2006, Bucureşti) Urologie Oncologică, pag. 7- 72.
3. Birkhauser; Kroeger, Pantuck (2013). "Etiology of Renal Cell Carcinoma: Incidence, Demographics, and Environmental Factors". Renal Cell Carcinoma Clinical Management. Humana Pr Inc. pp. 3–22. ISBN 978-1-62703-061-8.
4. Cohen, Herbert T.; McGovern, Francis J. (8 December 2005). "Renal-Cell Carcinoma". New England Journal of Medicine 353 (23): 2477–2490. 10.1056/NEJMra 043172.PMID 16339096.
5. Häggström, Christel; Rapp, Kilian; Stocks, Tanja; Manjer, Jonas; Bjørge, Tone; Ulmer, Hanno; Engeland, Anders; Almqvist, Martin et al. (2013). "Metabolic Factors Associated with Risk of Renal Cell Carcinoma". In Miller, Todd W. PLoS ONE 8 (2):
6. KIM, HYUNG L.; BELLDEGRUN, ARIE S.; FREITAS, DANIELO G.; BUI, MATTHEW H.T.; HAN, KEN-RYU; DOREY, FREDERICK J.; FIGLIN,

ROBERT A. (1 November 2003). “Paraneoplastic Signs and Symptoms of Renal Cell Carcinoma: Implications for Prognosis”. The Journal of Urology 170 (5): 1742–1746.

7. Lane (2013). “Prognostic Factors for Localised Renal Cell Carcinoma”. Renal Cell Carcinoma Clinical Management. Humana Pr Inc. pp. 83–102. ISBN 978-1-62703-061-8.
8. Ljungberg, Börje; Campbell, Steven C.; Cho, Han Yong; Jacqmin, Didier; Lee, Jung Eun; Weikert, Steffen; Kiemeney, Lambertus A. (2011). “The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma”. European Urology 60(4): 615–21.
9. Metz; Davis (2013). “Palliative and Supportive Care for Renal Cancer”. Renal Cell Carcinoma Clinical Management. Humana Pr Inc. pp. 339–348. ISBN 978-1-62703-061-8.
10. Mulders PF, Brouwers AH, Hulsbergen-van der Kaa CA, van Lin EN, Osanto S, de Mulder PH (February 2008). “[Guideline ‘Renal cell carcinoma’]” Ned Tijdschr Geneeskd (in Dutch; Flemish) 152(7): 376–80.
11. Ramana, Jayashree (2012). “RCDB: Renal Cancer Gene Database”.BMC Research Notes 5 (1).
12. Rini BI, Rathmell WK, Godley P (May 2008). “Renal cell carcinoma” Curr Opin Oncol 20 (3): 300–6.
13. Singer, Eric A.; Gupta, Gopal N.; Marchalik, Daniel; Srinivasan, Ramaprasad (2013). “Evolving therapeutic targets in renal cell carcinoma”. Current Opinion in Oncology: 1.
14. Pocket Guidelines (2009 edition), European Association of Urology, pag. 46-58.

8.2. CANCERUL VEZICII URINARE (CVU)

Popescu Constantin, Draguța Ilarion, Mustea Anatol, Duda Boris

Morbiditatea și factorii de risc

Tumorile vezicii urinare reprezintă ≈5% din numărul total de maladii oncologice la nivel global. Cancerul de vezică urinară este una dintre cele mai frecvente neoplazii ale tractului urinar ≈30-50% cazuri. În Europa este al 5-lea cancer după frecvenţă la bărbaţi, în SUA - al 4-lea, iar în Republica Moldova - al 6-lea.

Bărbaţii se îmbolnăvesc de 3-4 ori mai frecvent decât femeile. În Republica Moldova raportul bărbaţi/femei este de 4:1. Mulţi cercetători explică fenomenul dat prin frecvenţa mai mare a dereglărilor urinare la bărbaţi – retenţia de urină din cauza adenomului de prostată, prostatitelor cronice, uretritelor.

În ultimul timp se observă tendinţa de creştere a morbidităţii prin cancerul vezicii urinare. Aproximativ 75-85% din tumorile vezicale sunt limitate la nivelul mucoasei (Ta-Tis) sau submucoasei (T1). Restul de 15-25% invadează muşchiul vezicii urinare

sau ganglionii limfatici (stadiul T2-4N+). În Republica Moldova - 60% din cazuri se prezintă la această etapă.

Mortalitatea prin CVU reprezintă în jur de 2-3% din totalul deceselor de cancer, fiind a 5-a cauză de deces la bărbaţi şi a 11-a la femei. În Republica Moldova în anul 2009 rata mortalității prin CVU constituia 3,3%000.

CVU poate apărea la orice vârstă, chiar şi la copii. Totuşi riscul de a dezvolta cancer de vezică urinară crește odată cu înaintarea în vârsta și se estimează că aproximativ 70% dintre persoanele care dezvoltă cancer de vezică urinară au vârsta peste 65 de ani. Pacienţii tineri diagnosticaţi cu CVU au un prognostic mai bun, deoarece prezintă mai frecvent tumori superficiale cu malignitate scăzută, bine diferenţiate.

Cauzele apariției CVU au fost profund studiate. Factorii de risc frecvent incriminaţi în dezvoltarea unui cancer de vezica urinară sunt:

- *Fumatul.* Fumătorii de țigări au o incidență de până la 4-5 ori mai mare a CVU decât oamenii care nu au fumat niciodată (Morrison, 1984; Burch et al. 1989). Riscul este corelat cu numărul de țigări fumate pe zi, numărul de ani de când persoana fumează și gradul de inhalare a fumului. Acest risc a fost observat la ambele sexe. Fumători care au renunțat la acest viciu au o incidență mai redusă a CVU, comparativ cu fumătorii activi. Substanțele chimice cancerigene din fumul de țigară, responsabile pentru apariția CVU, nu au fost identificate, dar se știe că metaboliții triptofanului: nitrosamine, 2-naftilamină și 4-aminobifenil sunt prezenți în cantitate mare în urină la fumătorii de țigări. 4-aminobifenilul, prezent în fumul de țigară, cunoscut ca și carcinogen la om, se întâlnește și în mediul ocupațional, în mai multe substanțe chimice industriale. Din cauza acestui agent se inițiază acetilarea, o cale de detoxifiere a organismului, care a fost corelată cu un risc sporit de apariție a CVU.
- *Expunerea la diverse substanţe chimice* (anilina, 2-naftil amina, gazele de combustibil, benzidina, 4-aminodifenilul, aminele aromatice, nitraţii şi nitriţii). Coloranții anilinici, introduși la sfârșitul anilor 1800 în industria textilă, au efect cancerigen asupra uroteliului (Rehn, 1895). Însă, nu atât coloranții anilinici, cât metaboliții acestora s-au dovedit a fi cancerigeni: 2-naftilamină, 4-aminobifenil, 4-nitrobiphenyl, 4-diaminobiphenyl (benzidină) și 2 amino-1-naftol (Morrison și Cole, 1976). Hidrocarburile alifatice clorurate (Steinbeck et al, 1990) și aldehidele, cum ar fi acroleină utilizată în vopsele și în industria de cauciuc și textile (Standler, 1993) sunt estimate ca factori de expunere profesională pentru aproximativ 20% din cazurile de CVU în SUA (Cole et al. 1972). Aminele aromatice au acțiuni cancerigene asupra vezicii urinare (Wein, 2007; Younes M., 1990). Alte surse potențiale sunt nitriții și nitrații alimentari care sunt acționați de către flora bacteriană intestinală (Chapman et al. 1981) și intoxicarea prin ingerarea de remedii pe bază de plante, cum ar fi acidul aristolahic (Nartier et al. 2000).
- *Radiația ionizantă* determină apariția cancerului de vezică urinară. Pacienții cu TGT tratați cu iod radioactiv prezintă un risc crescut de dezvoltare a CVU. Iradierea regiunii pelviene crește riscul apariției CVU. De aceea la pacienții

cu cancer de col uterin și cancer de prostată riscul apariției CVU crește de 2,5 - 4 ori și este proporțional cu doza de iradiere. Cel mai mare risc de apariție a maladiei îl au persoanele ce au suportat iradierea 5-10 ani în urmă.*Dieta.* Lichidul consumat poate influența apariția cancerului de vizică: 1. Aportul crescut de lichide produce diluarea urinei și creșterea frecvenței micțiilor, ceea ce contribuie la reducerea expunerii uroteliului la carcinogeni; 2. Tipul de lichid consumat poate modifica riscul de cancer urotelial în funcție de posibilii carcinogeni pe care-i conține (nivelul de arsenic sau substanțe dezinfectante în apa potabilă). Persoanele care consumă apă clorinată o perioadă îndelungată au un risc mai mare de a dezvolta CVU, decât populația care consumă apă ozonizată.

Excesul de cafea și ceai. Deși consumul de cafea și ceai au fost incluși în studii ca un factor etiologic al CVU, nu au fost găsite dovezi certe ce ar confirma riscul apariției CVU ca rezultat al consumului acestor băuturi. A fost evaluat și efectul îndulcitorilor sintetici (aspartam, ciclamat, acesulfan-K, zaharină). Studiile epidemiologice la om arată puține dovezi ce ar putea pleda pentru un risc sporit către CVU al consumatorilor de îndulcitori sintetici (Marrison, 1984).

- *Diverse infecţii virale, bacteriene şi parazitare.* Infecţia provocată de Schistosoma Hoematobium (bilharzioza) este corelată cu cancerul vezical. Kunts în 1972 a reuşit inducţia unui cancer vezical la două primate expuse infecției cu Schistosoma Hoematobium. În Africa, Orientul Apropiat şi Mijlociu, India unde schistosomiaza este o boala parazitara endemica, CVU este cel mai răspândit tip de cancer. Conform datelor cercetătorilor Hinder şi Schiman (1969), Schistosoma a fost prezentă în peretele vezical la 68% din cazurile de carcinom epidermoid vezical.

Implicarea virusului papilloma uman (HPV) în apariţia CVU a fost studiată de mai mulți cercetători, rezultatele fiind contradictorii. Conform Maloney et al. (1994) şi Aynand et al. (1998) mai puțin de 2% din pacienții cu CVU sunt contaminați cu HPV, iar Larue (1995) a raportat mai mult de 35%. Cauza rezultatelor diferite nu este clară, deși Gri Hiths și Mellou (2000) au concluzionat că acest virus joacă un rol tumorigen mai mult la persoanele imunocompromise, decât la persoanele imunologic competente.

- *Medicamentele (citostatice și analgezice).* Bolnavii cu limfom Hodgkin sau non-Hodgkin, tratați cu ciclofosfamidă în doze mari, au un risc mai mare de a dezvolta CVU. În ultimul timp sunt folosite medicamente pentru a proteja vezica urinară de iritare, reducând riscul apariției cancerului vezical. Consumul prelungit de analgezice ce conțin fenacetină (substanță asemănătoare ca structură chimică coloranților anilinici) este asociat cu un risc crescut pentru carcinom cu celule de tranziție al pelvisului renal și al vezicii urinare (Piper, 1985). Perioada de latență poate fi de durată mai mare pentru CVU decât pentru tumorile renale pelviene, a căror perioadă de latență poate dura 25 de ani.
- Afecțiunile tractului urinar:
  - Litiaza vezicală

- Leucoplazia mucoasei vezicii urinare
- Retenţia cronică de urină (adenom de prostată, stricturi la uretră, infecţii cronice)
- Tumorile benigne (papiloma, adenoma v. urinare).

- *Factorii genetici.* Asocierea CVU cu polimorfismul genetic al unor enzime precum glutation S-transferaza (GST) și N-acetil transferaza (NAT) a fost intens studiată. GST este implicată în detoxifierea hidrocarburilor aromatice policiclice existente în fumul de tutun. Enzima NAT 2 are un rol activ în inactivarea aminelor aromatice. Acetilarea ”rapidă” și ”lentă” indică viteza cu care este capabilă să inactiveze carcinogenii din mediul ambiant. Astfel, o activitate de acetilare mai „lentă”, consecinţa unei structuri genetice, înseamnă o încetinire a proceselor de detoxifiere, care poate fi pusă în corelaţie cu un risc crescut de apariţie a cancerului de vezică urinară. Gena factor de creștere a fibroblaștilor (FGFRS) prezintă mutații în peste 70% din cazurile de tumori non-invazive vezicale.

Diagnosticul CVU

Diagnosticul clinic

Simptomatologie:

- *Hematuria* este cel mai frecvent simptom al cancerului de vezică urinară, fiind prezent la 85% din pacienţi. Poate fi nedureroasă, frecvent intermitentă. Intensitatea hematuriei nu depinde de mărimea tumorii şi tipul de creştere și poate rămâne singurul simptom pe toată perioada evoluției clinice.
- *Piuria* se întâlneşte rar, ca semn izolat, dar prezenţa ei trădează tumori infiltrative, ulcerate, necrozate, cu supuraţie asociată, ce deseori orientează medicul spre alt diagnostic: infecţie urinară, litiază.
- *Polachiuria* apare la ≈20% dintre pacienții cu CVU, mai frecvent în formele infiltrative, care diminuează capacitatea şi supleţea organelor, este un semn de etapă tardivă în evoluţia tumorilor vezicale.
- *Disuria* apare când tumora este localizată în colul vezical, ori infiltrează colul vezical, sau poate surveni când chiagurile ori franjurile tumorale papilare se angajează în col în timpul micţiunii. Tumorile cervicale sau plonjate în colul VU pot reproduce toată simptomatologia obstructivă indusă de adenoamele prostatice.
- *Durerea pelvină* se manifestă la 5-20% din pacienți, când tumora infiltrează pelvisul sau metastazează în oasele bazinului, pot fi spontane sau declanşate de micţiune, pot avea iradieri în perineu, rect, gland.
- *Cistita tumorală* este sindromul caracteristic tumorilor vezicale avansate cu apariție tardivă, rezultat din invazia tumorii in structurile adiacente, reducerea volumului vezical și infiltrații neoplazice parietale. În această fază, frecvența cistitei tumorale depășește 50%, deosebindu-se de cistitele de altă etiologie

prin caracterul predominant hemoragic și tenacitatea durerilor, rezistente la tratament. Polakiuria nocturnă intensă, care provoacă lipsă de somn și simptomele anemiei pronunțate. În aceste cazuri simptomele de boală avansată includ dureri osoase induse de metastaze sau dureri lombare, prin extensie limfoganglionară retroperitoneală cu obstrucția ureterală, cu simptomatologie secundară insuficienței renale.

a) Cistita ce induce CVU în toate cazurile este asociată cu infecții severe cronice. Mecanismele de cancerogeneză nu sunt elucidate, dar probabil cauza ar fi formarea de nitriți și nitrați în vezica urinară, ca rezultat al metabolismului componenților normali ai urinei și microorganismelor.

b) Cistita cronică și alte infecții ale aparatului urinar. Cistita cronică (CC) în prezența cateterelor urinare sau a calculelor este asociată cu un risc crescut pentru carcinoame cu celule scuamoase a vezicii urinare (Locke, 1985). Între 2% și 10% din paraplegii cu cateter urinar pe termen lung a dus la dezvoltarea CVU, din care 80% sunt pavimentoase. Cu toate acestea gestionarea pacienților fără cateter pe termen lung scade incidența CVU și preponderent a celui pavimentos (Pannek, 2002). Din păcate, în pofida acestor tendințe favorabile, mai mult de jumătate din acești pacienți au CVU cu invadarea în stratul muscular (Pamek, 2002). Deși riscul este sporit, screeningul cu cistoscopie și/sau citologie pentru pacienții cu cateter urinar pe termen lung nu este susținut pe deplin de medici.

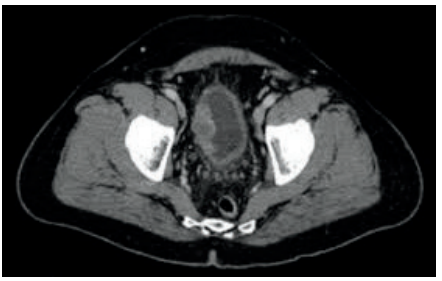
Examenul fizic presupune tuşeul rectal sau vaginal cu palparea abdomenului.

Investigaţiile imagistice

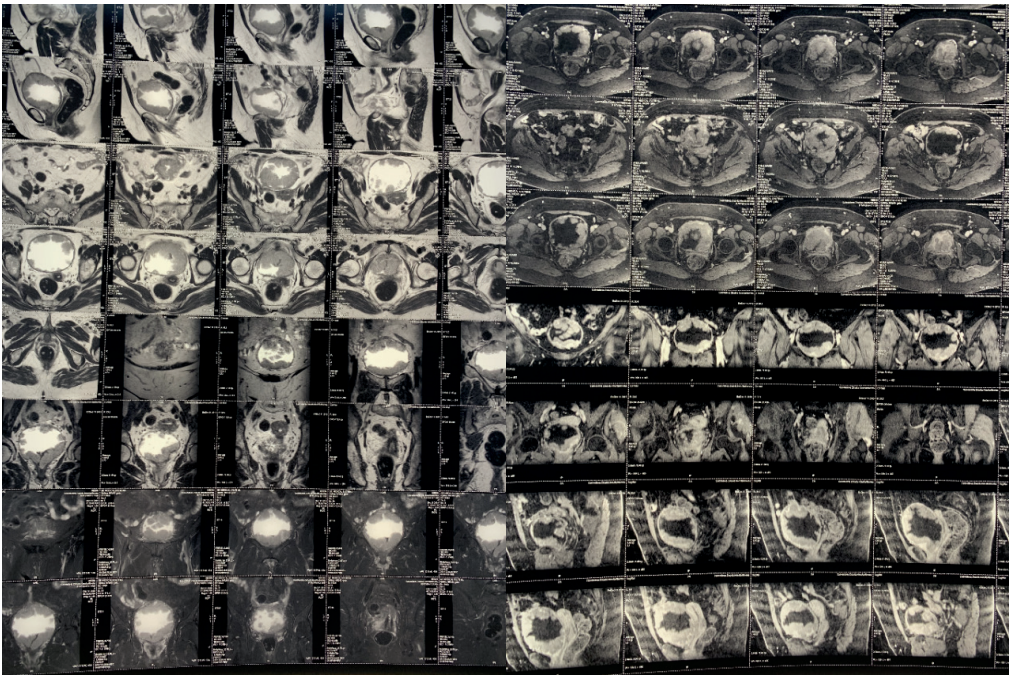
Radiografia reno-vezicală simplă şi urografia. Tumora vezicală are aspect de lacună pe imaginea radiologică. Tumorile infiltrative induc modificări ale peretelui vezical, care devine rigid, inextensibil, retractat în zonele patologice. Pot fi identificate şi imagini indirecte cum ar fi ureterohidronefroza sau rinichiul mut, rezultat al invaziei şi obstrucţiei ureterelor intramurale induse de tumorile solide, infiltrative.

Ecografia vezicală stabilește diagnosticul de CVU în 80% de cazuri. Fiind o metodă ieftină şi accesibilă, USG este frecvent utilizată, este o procedură nedureroasă, non-invazivă, nu determină efecte secundare, nu are contraindicaţii şi poate fi repetată de câte ori este nevoie.

TC este utilizată pentru a stabili dimensiunea tumorii și pentru a identifica extinderea la ganglionii limfatici. Tomografia computerizată stabilește diagnosticul până la 85% cazuri de tumori şi la circa 90% adenopatii pelviene.



RMN – oferă câteva avantaje comparativ cu TC: ţesutul tumoral este diferenţiat mai bine de peretele vezical normal, examinarea în mai multe planuri, ganglionii limfatici se individualizează mai bine, fiind deosebiţi de vasele sanguine şi nu este necesară administrarea i.v. de substanţe de contrast.



Ambele metode (CT și RMN) permit diferenţierea corectă a tumorilor infiltrative până la T3 de cele cu extensie extravezicală T3b-T4a-b. RMN dă rezultate mai bune, comparativ cu CT, în depistarea adenopatiilor regionale: g/l cu diametrul mai mare de 1,0 cm, practic întotdeauna invadaţi tumoral, dar și g/l cu diametrul mai mic, considerați reactivi, cu micrometastaze.

Scintigrafia osoasă se utilizează pentru identificarea Mts osoase la distanţă, evidenţiază metastaze osoase cu 9-12 luni mai precoce decât expresia evidentă a acestora pe radiografiile standard.

Angio-CT – este metoda imagistică standard de evaluare a pacienților cu hematurie, precum și a pacienților cu tumoră vezicală infiltrativă. Examinarea este realizată

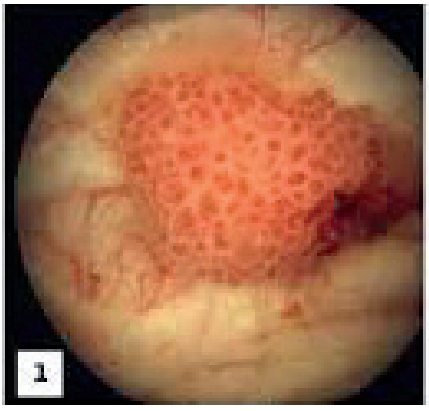
prin administrarea de substanță de contrast nonionică iodată și captarea de imagini precontrast, postcontrast și în faza excretorie. În faza postcontrast se identifică leziunile de la nivelul uroteliului, precum și masele metastatice viscerale sau adenopatice. În faza excretorie se observă defectele de opacifiere la nivelul căilor urinare și întârzierea sau absența opacifierii căilor urinare în context de obstrucție (ureterohidronefroza). Aspectul tomografic al tumorilor vezicale este de formațiune vegetantă papilară, sesilă sau infiltrativă, cu retracția și pierderea simetriei la nivelul vezical. De asemenea, poate fi obiectivată infiltrarea grăsimii perivezicale, aspect care sugerează extensia tumorală și, probabil, stadiul T_3. Acuratețea generală în stadializarea tumorilor vezicale este de aproximativ 60%, cu o sensibilitate între 62-91% și o specificitate care variază între 63-95%.

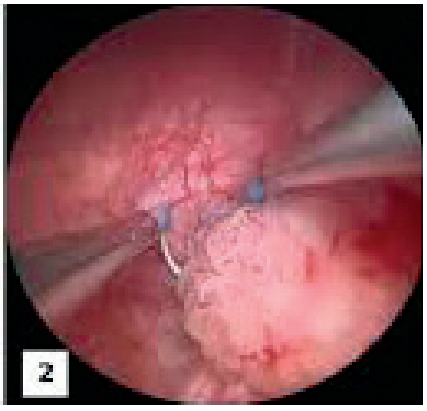
Investigaţiile endoscopice

Cistoscopia reprezintă examenul fundamental, obligatoriu şi indispensabil pentru diagnosticul tumorilor vezicale, indiferent de forma clinică şi stadiu, şi este recunoscut de toţi specialiştii.

Cistoscopia presupune analiza interiorului vezicii urinare, determină existenţa tumorii, evaluează aspectul ei macroscopic (franjurat, vegetant, ulcerat), modul de inserţie parietală, rapoartele cu meaturile ureterale şi colul vezical, aspectul mucoasei peritumorale şi mucoasei în general, numărul tumorilor. Cistoscopia permite următoarele precizări:

- prezenţa tumorii vezicale;
- localizarea tumorii pe peretele endovezical;
- dimensiunile porţiunii exofite;
- aspectul franjurilor tumorale;
- numărul în caz de tumori multiple, distribuirea lor;
- localizarea faţă de meaturile ureterale, trigonul şi colul vezical;
- depistarea eventualelor tumori în uretra prostatică;
- aspectul general al mucoasei endovezicale.





Cancerul vezicii urinare

Biopsia vezicală presupune prelevarea celulelor sau a țesuturilor pentru a fi examinate la microscop. Analiza celulelor din ţesutul recoltat, poate stabili atât diagnosticul de neoplasm, cât şi stadializarea acestuia. Biopsia pentru cancerul vezicii urinare se face de obicei în timpul cistoscopiei.

În timpul procedurii standard de cistoscopie și TUR se utilizează de obicei lumină albă. Utilizarea luminii albe are dezavantajul de a oferi rezultate fals-negative, pot fi omise unele leziuni prezente, care nu se vizualizează. De aceea, în cazuri de suspecție a CVU, este mai recomandat să se efectueze cistoscopia/biopsia mediată de fluorescență, care permite un diagnostic fotodinamic, sporind rata de detecție a tumorilor vezicale.

Un studiu al diagnosticului fotodinamic (PDI), realizat cu lumină violetă, după administrarea intravesicală a acidului 5-aminolevolenic (ALA) și a acidului hexaminolevolenic (GALA) a demonstrat că biopsia și rezecția mediată de fluorescență sunt mai sensibile la detectarea tumorilor maligne, în special în cazul carcinomului in situ, decât la manipulările standard. PDI este recomandat pacienților cu suspiciuni de tumori latente extrem de diferențiate, de exemplu, pentru a controla biopsiile la pacienții cu rezultate QI pozitive sau prezența unei tumori cu un grad ridicat de malignitate în istorie. Este necesar să se țină cont de costurile suplimentare ale echipamentelor pentru ISD.

În 75-85% cazuri se stabilește diagnosticul precoce de CVU superficial. În 95% de cazuri acestea sunt carcinoame uroteliale. Monitorizarea pacienților după RTU-V a arătat că la 50-70% pacienți se dezvoltă recidive locale, iar în 20% cazuri se stabilește progresarea tumorii spre o formă invazivă. Rezultatele nesatisfăcătoare ale endoscopiei tradiționale în depistarea tumorilor superficiale și tumorilor reziduale după RTU-V au dus la necesitatea utilizării unor noi metode de diagnostic. Foarte elocvente sunt studiile cercetătorilor (Korman, 1994, Klana, 1991, Mersdarfa, 1998 și Foreli, 1992) în care s-a demonstrat că peste 2-6 săptămâni după RTU-V în 38%-63% cazuri s-au depistat tumori reziduale. Chiar și atunci când la rezecția transuretrală a fost depistată tumora primară solitară papilară, în 25% cazuri la RTU-V repetat s-au depistat și alte tumori maligne. Rezultatele de mai sus confirmă faptul că endoscopia tradițională, biopsia randomizată sau citologia nu permit evaluarea precisă a procesului tumoral în cazul CVU superficial. Metodele respective nu permit evaluarea exactă a tumorilor cu informarea despre parametrii importanți prognostici precum implicarea peretelui vezicii urinare, infiltrația limfoidă și vasculară.

Diagnosticul diferențial al tumorilor vezicale uroteliale

Datorită acestor metode de investigaţie complexe, care determină nu numai existența tumorii vezicale, dar și natura histologică și stadiul de răspândire a acesteia, posibilitatea diagnosticului eronat de tumoră vezicală pare destul de improbabilă. Diagnosticul diferențial devine inutil din momentul în care tumora, obiectivată prin uretrocistoscopie, a fost biopsiată sau electrorezecată. Pentru etapa preendoscopică de investigație a tumorilor vezicale, diagnosticul diferențial se va face cu tuberculoza urinară proliferativă, litiaza vezicală, adenomul prostatic, cistitele hipertrofice, ureterocelul, chiagurile endovezicale. În diagnosticul definitiv sunt comise erori de

diagnostic al tumorilor vezicale din cauza că clinicienii nu sunt informați și nu aplică protocolul național obligatoriu de diagnostic.

Stadializarea CVU (după sistemul TNM) (American Joint, 2010)

T – tumora primară

T_x – tumora primară nu poate fi evaluată

T_0 – nu există evidenţe asupra tumorii primare

T_{is} – carcinom in situ

T_a – carcinom papilar neinvaziv

T_1 – tumora invadează ţesutul conjunctiv subepitelial

T_2 - tumora invadează musculara

T_{2a} – tumoră invadează musculara superficială (jumătatea internă)

T_{2b} – tumoră invadează musculara profundă (jumătatea externă)

T_3 – tumora invadează ţesutul perivezical

T_{3a} – microscopic

T_{3b} – macroscopic

T_4 – tumora invadează prostata, uterul, peretele vaginal, peretele abdominal

T_{4a} – tumora invadează prostata, uterul sau peretele abdominal

T_{4b} – tumora invadează peretele pelvin sau peretele abdominal

N – ganglionii limfatici regionali (g/l pelvieni sub bifurcaţia arterei iliace comune)

N_x – g/l regional nu pot fi evaluaţi

N_0 – nu există metastaze în g/l regionali

N_1 – metastazează într-un singur g/l regional

N_2 – metastaze multiple în g/l regionali

N_3 – metastaze în g/l comuni iliaci

M – metastaze la distanţă

M_x – prezenţa metastazelor la distanţă nu poate fi evaluată

M_0 – fără metastaze la distanţă

M_1 – metastaze la distanţă

Stadiile anatomice

Grupa	T	N	M
0_a	T_a	N_0	M_0
0_{is}	T_{is}	N_0	M_0
Ist.	T_1	N_0	M_0
II	T_{2a}	N_0	M_0
	T_{2b}	N_0	M_0
III	T_{3a}	N_0	M_0

	T_{3b}	N_0	M_0
IV	T_{4a}	N_0	M_0
	T_{4b}	N_0	M_0
	T_{1-4}	N_{1-3}	M_0
	T_{1-4}	N_{0-3}	M_1

Clasificarea CVU în funcţie de grading-ul histologic:

G_1 – înalt diferențiat, cu grad scăzut de malignitate

G_2 – moderat diferențiat, cu grad scăzut de malignitate

G_3 – slab diferențiat, cu grad înalt de malignitate

Clasificarea după stadii:

Stadiul I – tumora în limitele mucoasei şi submucoasei, fără metastaze în g/l regionali şi îndepărtaţi;

Stadiul II – tumora care implică stratul muscular superficial (1/3 din stratul muscular) fără metastaze în g/l regionali şi îndepărtați;

Stadiul III – tumora care invadează toate straturile vezicii urinare şi trece la ţesuturile adiacente, sunt prezente metastaze în g/l regionali, dar lipsesc în organele îndepărtate;

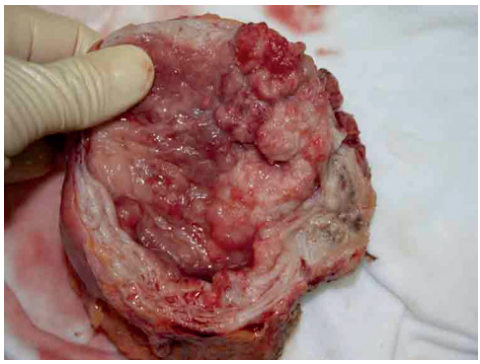
Stadiul IV – tumora creşte în organele învecinate sau orice tumoră, care are metastaze îndepărtate – hematogene.

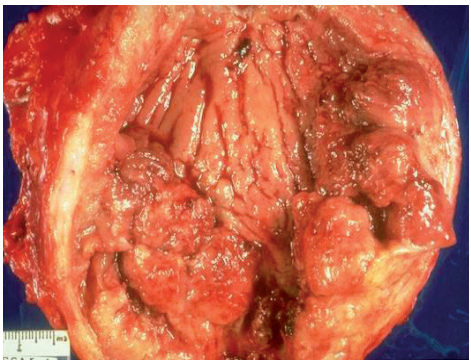
Căile de metastazare a CVU

1. Extensia locală directă se face către meaturile ureterale, colul vezical, prostată, veziculele seminale, grăsimea paravezicală, peritoneu, vasele bazinului şi vasele iliace.
2. Limfatice – cel mai des metastaze în g/l peri- şi retro-vezicali, hipogastrici, obturatori, iliaci externi şi interni, lomboaortici.
3. Hematogenă – pe căile sangvine, cu o incidenţă frecventă în oasele bazinului şi vertebrele lombare, plămâni, ficat.

Macroscopic tumora VU se prezintă sub aspectele:

1. Tumori papilare neinvazive
2. Tumori papilare invazive
3. Tumori papilare solide
4. Tumori infiltrative
5. Tumori infiltrative-ulcerate
6. Tumori ulceroase





Microscopic sau histologic sunt următoarele grupuri:

1. Tranzitocelular (urotelial - 90% din toate tumorile VU). Acestea corespund macroscopic tumorilor exofitice, papilare și mai rar, tumorilor sensile sau ulcerate. Tumorile exofite sunt de regulă, superficiale, iar a doua grupă sunt predominant infiltrative.
2. Carcinomul pavimentos – reprezintă 3-7% din totalitatea tumorilor vezicale, fiind adesea asociat cu litiaza vezicală, infecții urinare cronice sau purtător de catetere vezicale pentru lungi perioade de timp. Această variantă histologică este frecvent întâlnită în jur de 8% din cazuri în infecțiile cu Schistosoma Haematodium. Carcinoamele pavimentoase au evoluție clinică agresivă.
3. Adenocarcinomul vezical reprezintă mai puțin de 3% din totalitatea tumorilor vezicale. Adenocarcinoamele vezicale primitive pot fi precedate de perioade de cistite și metaplazie urotelială și pot secreta mucus, având structură glandulară sau coloidă. Foarte frecvent, în momentul diagnosticului, adenocarcinoamele vezicale sunt deja invazive în tunica musculară. Prognosticul este nefavorabil, deși tratamentul este foarte agresiv.
4. Carcinoamele nediferențiate sunt leziuni tumorale relativ rare, reprezentând circa 2% din totalitatea tumorilor vezicale, se caracterizează prin lipsa celulelor mature în componența tumorii, dar predominarea celulelor mici foarte agresive.

Tratamentul CVU

Metodele recomandate pentru tratamentul tumorilor superficiale ale VU (stadiile T_0, T_1) sunt:

1. Rezecţia transuretrală a tumorii
2. Tratament instilaţional cu BCG ori citostatice
3. Electrorezecţia transvezicală
4. Vaporizarea cu laser
5. Alte intervenţii (cistectomia radicală, parţială)

Tratamentul endoscopic al tumorilor vezicale

Transuretrorezecția tumorilor vezicale (TUR-V) este o procedură endoscopică terapeutică utilizată pentru extirparea completă a formațiunii tumorale vezicale, dar care oferă și informații necesare pentru diagnostic și stadializare. Intervenția chirurgicală este realizată în anestezie rahidiană, dar în cazurile tumorilor voluminoase, mai ales cele localizate la nivelul părților laterale, se preferă o anestezie generală, pentru a reduce riscul produceriii reflexului obturator. În unele cazuri se folosește cuparea reflexului obturator prin injectarea ecoghidată a Lidocainei de 1% - 20,0 ml și blocarea nervului obturator normolateral.

În funcție de tipul de rezecție, se utilizează pentru irigare soluție salină, dacă rezecția este bipolară sau cu laser, respectiv glicină, sorbitol, tursol și apă, dacă rezecția este monopolară.

Din punct de vedere tehnic, există trei posibilități de rezecție endoscopică:

1. Rezecția bazată pe cauter monopolar;
2. Rezecția bazată pe cauter bipolar, cu sau fără termovaporizare;
3. Rezecția laser permite intervenția la pacienții la care nu se poate întrerupe tratamentul anticoagulant.

Introducerea rezectoscopului se realizează cu obturatorul în poziție la nivelul tecii pentru a evita lezarea uretrei și folosindu-se diferite jeluri medicale.

La evaluarea endoscopică se observă uretra prostatică și statusul meaturilor ureterale, se notează numărul, localizarea și dimensiunea tumorilor.

Rezecția tumorii se realizează sistematic, cu vezica la o capacitate de 50-70%, evitând hiperdistensia, începând la nivelul porțiunii vegetante și continuând cu evaluarea pieselor de rezecție. Următoarea etapă este rezecția bazei tumorii, inclusiv rezecția profundă care să includă musculatura detrusorului. Rezecția tumorii care implică meaturile ureterale se realizează în detrimentul meatului și în avantajul rezultatului oncologic, cu sau fără montarea unui drenaj ureteral intern.

Tratamentul leziunilor T_0, T_1

Parametrii cu valoare prognostică pentru recidivă, în ordine descrescătoare sunt:

- Numărul tumorilor prezente în momentul diagnosticului;
- Rata recidivelor: o recidivă la 3 luni;
- Dimensiunile tumorii: o tumoră voluminoasă are şanse de recidivă mai mare;
- Gradul de anaplazie.

Pentru evoluţia spre infiltraţie, elementele G şi T sunt cele mai importante. Tumorile de la nivelul colului vezical au prognosticul rezervat, recidivând la 5 ani (21%).

Tumorile vezicale superficiale (TVS) se divid pe baza factorilor de prognostic în:

1. tumori cu risc scăzut: unice, Ta, G1, sub 3 cm;
2. tumori cu risc mare: T1G3, multifocale sau cu recidive multiple, Cis;
3. intermediare: toate celelalte tumori Ta-1, G1-2, multifocale peste 3,0 cm.

O instilaţie cu citostatic (epirubicin sau mitomycine) sub 6 ore după TUR pentru TVS scade rata recidivelor cu 50%.

Rezecţia transuretrală

Metoda de elecţie în tratamentul tumorilor vezicale superficiale este rezecţia endoscopică transuretrală (TUR-V).

Rezecţia endoscopică reprezintă tratamentul primar al tumorilor vezicale superficiale, cu viză de radicalitate, care permite, pe lângă îndepărtarea întregii tumori vizibile microscopic, obţinerea de specimene pentru examenul histopatologic de diagnostic şi stadiere: controlul rezecţiei prin prelevarea de biopsii din suprafaţa de rezecţie, cât şi prelevarea de biopsii randamizate pentru a controla starea uroteliului macroscopic normal.

Prin specimenele tumorale recoltate, rezecţia endoscopică permite obţinerea diagnosticului de certitudine de tumoră malignă, evaluarea profunzimii invaziei parietale – T, deci şi a radicalităţii rezecţiei şi stabilirea grading-ului histologic de malignizare – G.

Alte avantaje ale rezecţiei endoscopice în tratamentul tumorilor vezicale superficiale sunt:

- comoditatea atât pentru pacient cât şi pentru chirurg, mai ales, când se efectuează cu control video la monitor;
- este bine tolerată de pacient;
- exclude plaga parietală cu toate complicaţiile care derivă de aici (dureri la mobilizare, supuraţii, dehiscenţe, fistule, însămânţare tumorală pe tranşă de sutură, restanţe tumorale neobservate etc.);
- recuperare postoperatorie rapidă, permite mobilizarea precoce a pacientului.

Limitele rezecţiei endoscopice transuretrale sunt date de:

- imposibilitatea pasajului prin uretră (stricturi, căi false, tumori prostatice voluminoase etc.);
- localizarea tumorii într-o zonă greu accesibilă (peretele vezical anterior în imediata vecinătate a colului vezical);
- tumora situată în diverticul vezical (risc mare de perforaţie);
- asocierea tumorii cu alte leziuni (litiaza vezicală multiplă sau voluminoasă);
- purtător de stimulator cardiac (risc de dereglare a acestuia).

Complicaţiile TURV pot fi:

- Sindromul post TUR – se datorează resorbţiei unei cantităţi mari de lichid de spălare în circulaţia sanguină, provocând creşterea tensiunii arteriale,

tahicardie, dispnee şi falsă anemie. Se întâlneşte foarte rar pentru că, de obicei, suprafaţa de rezecţie la nivelul peretelui vezical nu este mare.

- Infecţie urinară – poate apărea ca urmare a nerespectării regulilor de asepsie şi antisepsie în timpul operaţiei.
- Hemoragie masivă – este, de obicei, controlabilă tot endoscopic, prin electrocoagulare locală. În caz de hemoragie masivă incontrolabilă endoscopic, aceasta se rezolvă chirurgical deschis imediat, sub aceeaşi anestezie.
- Perforaţia vezicală – poate fi subperitoneală sau intraperitoneală. Perforaţia vezicală subperitoneală se poate trata favorabil printr-o sondă uretro-vezicală, atunci când perforaţia este mică şi recunoscută imediat. Dacă perforaţia este mare, intraperitoneală, decizia trebuie să fie luată imediat prin chirurgie deschisă (incizie, aspiraţie, lavaj abundent, sutură şi drenaj multiplu).
- Rezecţia incompletă a tumorii – este, probabil, cea mai gravă complicaţie a rezecţiei endoscopice, duce la agravarea stadiului iniţial al bolii, care ar fi putut beneficia de tratament curativ.

O metodă mai rară în tratamentul endoscopic al tumorilor vezicale superficiale se bazează pe utilizarea LASER-ului medical şi anume vaporizarea tumorilor cu LASER.

Avantajele acestei metode constau în posibilitatea efectuării sub analgo-sedare în doze mici, utilizarea unui instrumentar mai fin, ce traumatizează mai puţin mucoasele şi efectuarea hemostazei concomitent cu vaporizarea tumorii, ceea ce ar duce la minimalizarea posibilităţii de diseminare a celulelor tumorale pe cale hematogenă. Cel mai folosit LASER este Neodymium-YAG. Dezavantajul major al acestei metode este dat de imposibilitatea recoltării de specimen tumoral pentru examenul histopatologic.

Cistectomia radicală

Cistectomia radicală reprezintă tratamentul de elecţie în cazul tumorilor vezicale avansate local şi infiltrative.

Cistectomia radicală presupune îndepărtarea vezicii urinare în întregime, a ganglionilor limfatici din apropiere (limfadenectomie), a unei părţi a uretrei și a organelor din apropiere care pot conține celule canceroase: a) la barbaţi – prostata şi veziculele seminale, b) la femei - uterul, trompele, ovarele, peretele vaginal anterior.

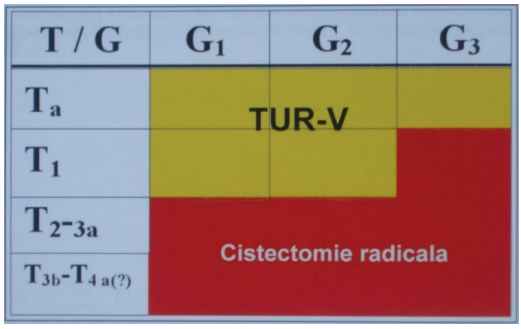


Fig. 1. *Indicaţiile cistectomiei radicale*

Pregătirea preoperatorie este următoarea:

- Ziua 1 – sistarea administrării alimentelor solide (administrarea a circa 1500 ml lichid per os)

  Ora 9:00 – Metronidazol 7g (1g la 2 ore), Eritromicină 4g (1g la 2 ore)

Ora 14:00 – Manitol 250-500 ml soluţie (20% într-un litru de apă până la scaun ca “apa”)

Ora 20:00 – clizmă

Ora 22:00 – perfuzie cu circa 1500 ml ser fiziologic, 1000 ml glucoză 10%, cefalosporină 1g.

■ Ziua 2 – ora 7:00 – clizmă

Ora 8:00 – cefalosporină 1g

Ora 8.30 – intervenţia

Îndepărtarea vezicii urinare impune intervenţii pentru redirecționarea temporară sau definitivă a fluxului urinar. La ora actuală derivaţia urinară poate fi realizată extracorporeal sau intracorporeal.

Derivația Bricker

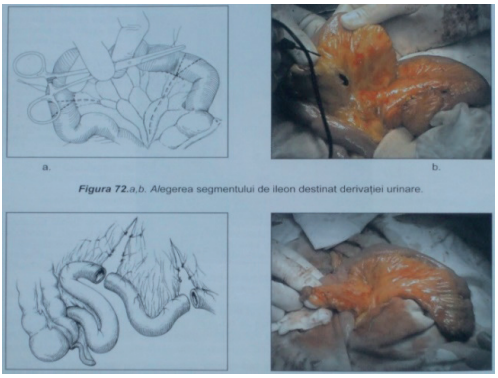
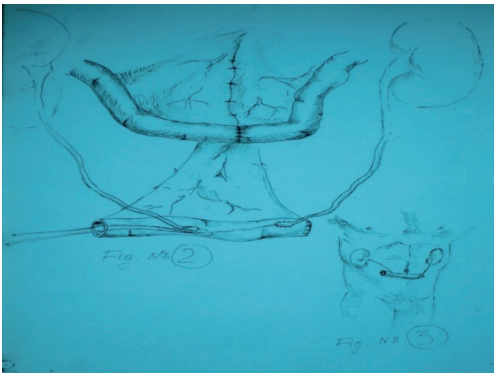


Figura 72.a,b. Alegerea segmentului de ileon destinat derivației urinare.



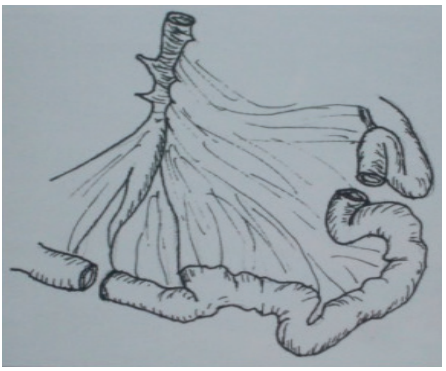
Derivația ileală (Bricker) este o metodă frecvent folosită pentru redirecționarea fluxului urinar după cistectomie. Operaţia constă în intercalarea unui segment intestinal ileal izolat între uretere şi un orificiu cutanat abdominal.

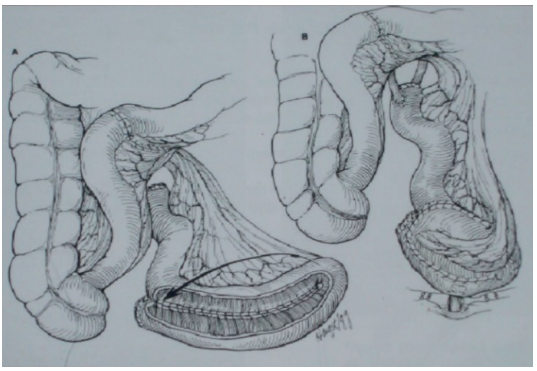
Avantajele sunt:

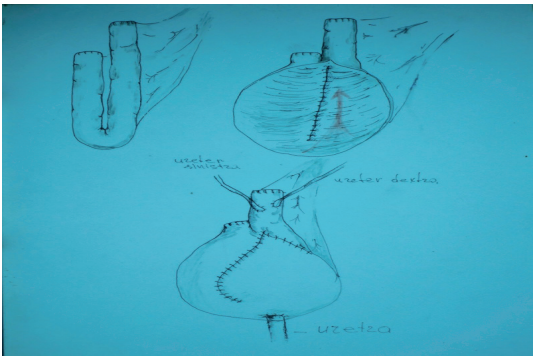
1. Protejarea rinichilor de infecţia ascendentă, de mediul extern, ceea ce constitue un avantaj faţă de ureterostomia cutanată.

2. Segmentul intestinal ce se deschide la suprafaţa tegumentului abdominal asigură o evacuare rapidă a urinei, presiune scăzută în rezervor, absenţa refluxului. Un orificiu la nivelul tegumentelor abdominale este mai uşor de îngrijit decât două orificii. Lumenul larg al stomei cutanate este mai puţin predispus pentru stenozare decât orificiul de ureterostomie.

Derivația de tip Ștuder (Neovezica)







Ștuder a prezentat în 1989 rezultatele clinice ale unei noi tehnici de realizare a unei neovezici ileale ortotopice. Aceasta este confecţionată dintr-un segment ileal de circa 60 cm izolat la 25 cm proximal de valva ileocecală.

Ileonul este secţionat pe marginea antimezenterică în porţiunea sa distală, pe o lungime de 40-45 cm, porţiunea iniţială de 15-20 cm, rămânând intactă. Porţiunea proximală intactă este rotită anterior cu 180 grade în axul mezenterului, devenind retroperitonială. Porţiunea detubularizată este plicaturată şi pereţii mediali sunt suturaţi, construind peretele posterior al neovezicii.

Se practică o incizie de 1 cm în porţiunea declivă a rezervorului şi se realizează anastomoza cu uretra (prin 5-6 fire de sutură) după montarea unui cateter uretral. Anastomoza ureteroileală se efectuează prin tehnica Bricker la nivelul segmentului ileal izoperestatic.

Implantele ureterale sunt protejate cu stent-uri exteriorizate prin neovezică şi peretele abdominal. Capacitatea postoperatorie a rezervorului variază iniţial între 150-250 ml, ajungând după 6 luni la 450 ml, o presiune intraluminală de 20-40 cm H2O.

Complicaţiile postoperatorii sunt rare, intensitatea lor depinde de lungimea rezervorului.

Un rezervor ideal are următoarele caracteristici:

- capacitate mare;
- stocarea urinei la presiune joasă;
- protejarea aparatului urinar superior de obstrucţie şi reflux;
- absenţa perturbaţiilor metabolice majore.

Complicaţiile derivaţiilor urinare sunt:

1. Metabolice (acidoză);
2. Reconstrucţiei tractului urinar;
3. Infecţioase;
4. Nutriţionale şi gastrointestinale;
5. Carcinogeneza.

Reconstrucţia tractului urinar. Rata complicațiilor este de 19,7–55,9%. Anastomoza intestinală şi cea uretero-intestinală constituie punctele slabe ale intervenţiei. Pe termen lung, cele mai mari probleme sunt legate de stomă. În cazul pacienților cu rezervoare continente poate apărea incontenenţa.

Complicații precoce:

1.fistulă urinară (se foloseşte nefrostomia);

2. infarctizarea conductului sau neovaziei;

3. stenozarea anastomozei uretero-intestinale (ureterohidronefroza).

Complicații tardive:

1. Complicaţiile stomei – 15-45%. Dermatitele tegumentelor peristomale, în rezultatul acţiunii urinei alcaline. Hemoragie. Stenozarea stomei.
2. Herniile parastomale. Mai des la conductele colonice.
3. Obstrucţii uretero-intestinale. Se întâlnesc la 8-18% din cazuri. (ureterohidronefroză, ren nefuncţional, ischemie şi fibroză, colecţie de urină inadecvat drenată, infectată, calcul).

Infecţioase. Incidenţa crescută a bacteriuriei la aceşti pacienţi poate fi explicată prin incapacitatea mucoasei intestinale de a inhiba proliferarea bacteriană (spre deosebire de uroteliu):

- Pielonefrita
- Sepsisul
- Insuficienţa renală din cauza bacteriuriei

Nutriţionale şi gastrointestinale.
Complicaţiile intestinale postoperatorii *precoce*:

- Desfacerea completă a anastomozei, fistule
- Sepsis secundar unei colecţii nedrenate
- Obstrucţie persistentă la nivelul anastomozei
- Fistulă urinară.

Tardive:

- diaree şi steatoree
- deficitul de vitamina B12
- colelitiaza
- urolitiaza

Tratamentul adjuvant

Teoretic, tumorile vezicale superficiale papilare T1 pot fi vindecate radical prin RTUV. Cu toate acestea, ≈50% recidivează în primii 5 ani după rezectarea tumorii primare şi 80% în următorii 10 ani.

Frecvent, recidivele au o evoluţie mai agresivă decât tumora primară, spre invazie şi/sau metastazare. Tratamentul tumorilor vezicale superficiale, în afara de RTU, presupune, în majoritatea cazurilor, şi o metodă terapeutică prin care se urmărește:

1. prevenirea apariţiei recidivelor;
2. prelungirea intervalului de timp până la apariţia recidivelor;
3. eventual, scăderea grading-ului.

Tratamentul adjuvant al TVS este variat şi include: chimioterapia sistemică şi instilaţională, imunoterapia instilaţională, chimio-imunoterapia intravezicală, imunoterapia orală şi radioterapia.

Tratamentul sistemic

- *Chimioterapia sistemică* se indică pentru tratamentul bolii avansate sau metastatice. Cel mai eficace citostatic s-a dovedit a fi Cisplatinum, care, utilizat separat, a dat rezultate favorabile în aproximativ 30% din cazuri. De-a lungul timpului, acesta a fost inclus în aproape toate schemele terapeutice, în diverse combinaţii. Cele mai folosite combinaţii în tratamentul TVS au fost: MVAC (metotrexat, vinblastină, adriamicină şi cisplatinum) şi CMV (cisplatinum, metotrexat şi vinblastină).
- La pacienții cu cancer urotelial refractar la platină, ESMO recomandă *imunoterapia cu inhibitori* ai punctelor de control al răspunsului imun (terapie anti-PD-1 sau anti-PD-L1):

- Pembrolizumab. Datele unui studiu clinic randomizat de faza III efectuat cu KEYNOTE-045 au demonstrat că Pembrolizumab este singurul medicament cu o creștere semnificativă a ratei supraviețuirii globale a pacienților cu cancer urotelial refractar la platină (nivel de dovezi 1, recomandare A);
- Atezolizumab. Studiu clinic randomizat de faza III cu IMvigor211 și un număr de studii din faza I-IV, inclusiv un studiu de practică reală cu SAUL (nivel de probă 2, grad de recomandare B);
- Nivolumab. Studiul de fază II CheckMate 275 a evaluat activitatea și siguranța inhibitorului PD-1 nivolumab și a demonstrat eficacitatea acestuia (nivel de dovezi 3, grad de recomandare B);

- Avelumab sau Durvalumab. Studii de fază Ib și I/II (dovada nivelului de încredere 3, gradul recomandării C). Cu toate acestea, experții remarcă faptul că la data celei mai recente reuniuni a grupului de lucru din 22 august 2019, ambele medicamente nu au primit aprobare pentru utilizare de la Agenția Europeană a Medicamentului (EMA).

Tratamentul intravezical

Chimioterapia intravezicală. Recidivele apar la 60-80% din pacienţii operaţi pentru tumori vezicale superficiale, se presupune din cauza implantării celulelor neoplazice la nivelul uroteliului în timpul rezecției. Pornind de la această ipoteză, s-a dezvoltat conceptul de chimioterapie intravezicală post-TUR-V. Se utilizează pentru stadiile T_a şi T_1 cu rata supravieţuirii de 5 ani excelentă (90%).

Indicaţiile terapiei intravezicale sunt următoarele:

1. Tumori primare multiple
2. Recidive tumorale multiple
3. Grading tumoral mare – G_3
4. Tumori de stadiu T_1
5. Citologie urinară pozitivă post TUR-V
6. Displazie sau Cis în biopsiile randomizate.

Scopurile terapiei intravezicale:

1. Prevenţia sau întârzierea apariţiei recidivei
2. Eradicarea eventualei prezenţe de cancer rezidual microscopic sau Cis
3. Prevenirea progresiei tumorale
4. Reducerea indicaţiilor de cistectomie radicală
5. Menţinerea calităţii vieții sau prelungirea vieții.

Substanțele utilizate cel mai frecvent pentru acest tip de chimioterapie sunt: Mitomycine C, Doxorubicin, Epirubicin.

Imunoterapia vezicală

Prima experiență în tratamentul instilațional intravezical cu bacil Calmette-Guerin (BCG) pentru tumorile vezicale, a fost publicată de Marales în 1976. În prezent terapia cu BCG reprezintă terapia adjuvantă pentru cazurile de tumori vezicale non-invazive muscular cu risc intermediar (G2) sau crescut (G3) cu scopul de a reduce rata de recurență sau progresie tumorală. Terapia cu BCG este superioară pentru reducerea ratei de recidivă ≈40% și oferă în plus efectul de reducere a ratei de progresie tumorală ≈27%. Comparativ cu pacienții la care s-a efectuat doar RTU-V, pacienții care beneficiază și de terapia instilațională cu BCG prezintă o reducere a ratei de recidivă tumorală cu 40%, și poate fi considerată terapia de prima linie a tumorilor vezicale superficiale.

Imunoterapia vezicală a demonstrat rezultate net superioare în tratamentul tumorilor vezicale superficiale, indiferent de stadiu. Cele mai des folosite medicamente sunt: BCG (Bacilul Calmette-Guerin), interferon şi IL-2 (interleukin-2).

Indicaţiile terapiei cu BCG:

1. Profilaxia recidivelor şi progresării tumorii după intervenția chirurgicală
2. Tratamentul Cis
3. Terapia ablativă a bolii reziduale sau multifocale

Contraindicaţiile BCG. Tratamentul cu BCG este contraindicat pacienţilor cu tuberculoză activă, femeilor care alăptează, în caz de prezenţă a altor carcinoame – boala Hodgkin, leucemie, HIV.

Bibliografie selectivă

1. EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY. Bladder Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Lugano, 2014 [citat 16 Nov 2019]. Disponibil: https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Bladder-Cancer
2. POPESCU, Irinel, CIUCE, Constantin, red. Tratat de chirurgie. Vol. 9: Uro-Oncologie. Ed a 2-a. București, 2016. 645 p.
3. БАУМГАРТНЕР, Р., КРИГМАЙР, М. Флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря. Германия: Endo-Press, 2000.
4. БЛОХИН, Н. Н., ПЕТЕРСОН, Б. Е., ред. Клиническая онкология. Москва: Медицина, 1979.
5. МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. Рак мочевого пузыря: Клинические рекомендации. Москва, 2018.

8.3. CANCERUL DE PROSTATĂ (CP)

Popescu Constantin, Duda Boris, Mustea Anatol, Draguța Ilarion, Piterschii Alexandru

Cancerul de prostată este o afecţiune malignă, fiind unul din cel mai frecvente cancere înregistrate la bărbaţii cu vârsta de peste 50 de ani, reprezentând ≈21% din cancerele ce apar la sexul masculin şi ≈10% din decesele cauzate de afecţiuni maligne în rândul bărbaţilor. CP reprezintă a 2-a cauză de deces prin cancer, după cancerul pulmonar. În total în lume anual se înregistrează 600000 cazuri de CP.

Cancerul de prostată (CP) este cel mai frecvent tip de cancer în rândul populației de sex masculin din Europa și se află pe locul trei în structura bolilor oncologice. În 2012, au fost diagnosticate aproximativ 417.000 de cazuri noi de cancer, dintre care CP reprezintă 12% din numărul total de cazuri [1]. Cancerul de prostată rezistent la castrare (CRPC) este pe locul doi printre principalele cauze ale morții prin boli maligne la reprezentanții sexului masculin[2].

De obicei cancerul de prostată are o evoluție lentă, foarte adesea ocultă. Mulți bolnavi decedează prin alte afecțiuni, înainte ca aceste cancere să se manifeste clinic şi sunt depistate ocazional de morfopatolog la autopsie.

Incidența cancerului de prostată. În ultimii ani se observă o creştere a morbidității de CP în Republica Moldova: în 1999 – 114 cazuri – 2,6% din lotul masculin, în 2013 – 388 cazuri – 4,7%, în 2018 – 833 cazuri. Cel mai frecvent CP se întâlneşte în SUA, Franța, iar cea mai scăzută incidență a fost observată în China, Japonia. CP este considerat cancerul bărbatului vârstnic, doar 10% din totalitatea CP fiind diagnosticate sub vârsta de 50 ani. Incidența CP crește exponențial odată cu vârsta, o incidență de circa 30% este înregistrată la bărbații între 70-79 ani, crescând considerabil până la 70% în decada următoare.

Etiologia CP. Etiologia CP încă nu a fost elucidată, însă există dovezi incontestabile care sugerează că factorii genetici şi cei de mediu joacă un rol important în apariția şi evoluția tumorii. Se evidențiază cel puțin 4 grupe de factori responsabili de apariția CP:

1. *Factori genetici*. Unele CP ar putea fi moştenite genetic. Bărbații care au avut o rudă de gradul întâi diagnosticată cu CP au un risc dublu de a dezvolta cancer de prostată, în timp ce prezența în familie a doi sau trei astfel de pacienți amplifică riscul de 5, respectiv de 11 ori mai mult.

S-a estimat că 10% din cazurile de CP sunt familiale, restul de 90% apar sporadic la populația masculină. Bărbații ce au o predispoziție moştenită pentru CP au tendințe să dezvolte această boală la vârste mai tinere decât în cazurile sporadice.

2. *Factori hormonali*. Apariția CP şi evoluția lui sunt sigur influențate de hormonii androgeni. La bărbații al căror testosteron total se găseşte la un nivel de peste 50% din nivelul mediu, riscul de a dezvolta un cancer de prostată este de 2,34 ori mai mare (Wilding G., 1995). Acest fapt este susținut de incidențe mai mari ale CP la afro-americani față de albi, primii având şi un nivel al testosteronului total cu 15% mai mare. Majoritatea celulelor din compoziția unui CP sunt hormonosensibile şi cresc rapid sub influența hormonilor androgeni. Castrarea produce o regresie dramatică a masei tumorale prostatice. CP nu apare niciodată la eunuci.

3. *Factori alimentari*. Dieta joacă un rol important în dezvoltarea cancerului de prostată. Mai multe studii epidemiologice au demonstrat că există o relație între dieta bogată în carne şi grăsimi şi apariția CP. Aceste alimente au şi o concentrație mare de calciu şi zinc. Excesul de calciu poate fi un factor favorizant pentru apariția CP.

Conform unor cercetători seleniul, vitamina E (α-tocoferol) și licopenul (carotenoid cu puternic efect antioxidant, prezent în roşii) pot reduce cu 30-40% incidența CP. Același rol îl au isoflavonele din soia (aliment mult folosit în dieta asiatică) şi ceaiul verde. Un nivel mai mare de vitamina D în sânge poate preveni apariția CP, iar excesul de vitamina A poate crește riscul de a dezvolta acest tip de cancer.

4. *Factorii infecţioşi*. După părerea multor cercetători, agenții infecțioși de natură microbiană şi virală pot fi cauza apariției CP.

Patogenia. Aproape toate cazurile de CP sunt adenocarcinoame, care se dezvoltă din celule acinare prostatice. În mod normal prostata se atrofiază între decada a 5-a și a 7-a de viață. S-a constatat că transformarea malignă apare în aceste glande atrofice şi postatrofice. În acelaşi timp, în prostată au loc multiple modificări atipice şi hiperplazice. Conform studiilor anatomopatologice, cancerul de prostată are o perioadă lungă de dezvoltare asimptomatică. Durează uneori câteva decenii până la apariția unei forme clinic-manifestante. În opinia lui Sakr W. A. și colab., focare mici de cancer histologic au fost depistate la 27% la bărbații de 40 și respectiv la 34% la cei de 50 de ani. Conform cercetătorilor Breslow N. și colab. (1977) și Barry M. J. (2001), cancerul de prostată apare la 60%-80% dintre bărbații de peste 70 de ani și doar la 0,1% dintre persoanele cu vârsta sub 50 de ani. Marele chirurg urolog E. Proca spunea: dacă bărbații ar trăi 120 de ani, toți ar face cancer de prostată.

Anatomia patologică. 70% din CP se dezvoltă din zona periferică, 15-20% din zona centrală şi 10-15% din zona tranziţională. Cele mai multe cancere prostatice sunt multicentrice.

Histologic CP se împarte în:

a) Adenocarcinom
b) Cr tranzitocelular
c) Cr pavimentos

După gradul de diferenţiere celulară (G): G_1 – bine diferenţiat; G_2 – mediu diferenţiat; G_3 – slab diferenţiat; G_4 – anaplazic.

Clasificarea Gleason ia în considerare gradul de diferenţiere histologică G şi modul de creştere a tumorii. Se deosebesc 3 grade principale:

1. Bine diferenţiat: Gleason 2-4
2. Mediu diferenţiat: Gleason 5-7
3. Slab diferenţiat: Gleason 8-10.

Grading-ul histologic G este unul dintre cei mai importanţi factori de prognostic în evoluţia clinică a cancerului de prostată. Adenocarcinoamele prostatice bine diferenţiate (G_1) au o evoluţie clinică favorabilă şi un prognostic mai bun, în timp ce cele nediferenţiate au un prognostic grav.

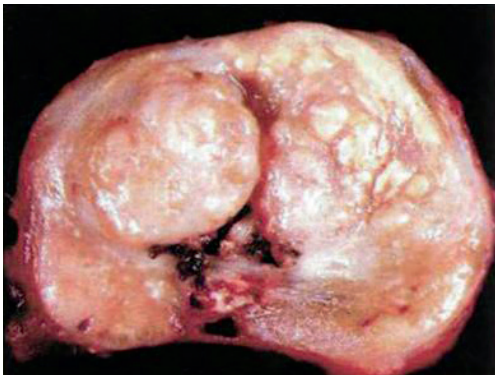


Fig. 1. *Cancerul prostatic multicentric*

Metastazarea CP. CP invadează g/l locali în general tardiv, în fazele avansate, dar formele agresive – G_3 şi G_4 cu scorul Gleason 8-10 pot determina adenopatii neoplazice încă din fazele incipiente – g/l obturatori, hipogastrici şi iliaci. CP

metastazează în oasele lungi şi late, în plămâni şi ficat. Metastazele osoase cele mai frecvente se constată la oasele bazinului, vertebre, femur, oasele craniului, omoplat, coaste. Mai mult de 80% din aceste metastaze sunt osteoblastice, restul fiind osteolitice. Metastazarea se face fie pe calea limfaticelor perineurale, fie prin anastomozele Batson dintre reţeaua venoasă pelviană şi plexurile venoase perivertebrale.

Prezenţa metastazelor osoase este însoțită de creşterea fosfatazelor acide (PAP) și a antigenului specific prostatic (PSA), care devin astfel markeri hormonali pentru determinarea diseminării osoase.

Clasificarea CP după TNM, 2017

T – tumoră primară

T_x – tumora primară nu a fost evaluată

T_0 – nu există evidenţa tumorii primare

T_1 – clinic tumoră inaparentă, nepalpabilă, nedecelată prin investigaţiile imagistice

T_{1a} – tumora descoperită accidental histologic, interesând maximum 5% din țesutul prostatic rezecat

T_{1b} – tumoră descoperită incidental histologic, interesând mai mult de 5% din țesutul prostatic rezecat

T_{1c} – tumoră descoperită prin puncție-biopsie prostatică (efectuată la descoperirea valorilor crescute ale PSA)

T_2 – tumoră limitată la prostată

T_{2a} – tumoră limitată la un singur lob prostatic

pT_{2a} – tumora interesează ½ sau mai puţin dintr-un lob prostatic

T_{2b} – tumora interesează mai mult de ½ dintr-un lob, dar nu afectează ambii lobi

pT_{2b} – tumora unilateral implică ½ dintr-un lob şi mai mult

T_{2c} – tumora interesează ambii lobi prostatici

pT_{2c} – tumora răspândită în ambii lobi

T_3 – tumora extinsă extracapsular

T_{3a} – tumora extinsă extracapsular (uneori bilateral)

pT_{3a} – extracapsular extinsă, determinată microscopic

T_{3b} – tumora implică veziculele seminale

pT_{3b} – tumora invadează veziculele seminale

T_4 – tumora este fixată sau invadează structurile adiacente, altele decât veziculele seminale

pT_4 – tumora invadează rectul, muşchii ridicători anali şi/sau este fixată la peretele pelvian

N – g/l regionali

N_x – g/l regionali nu au putut fi evaluaţi

N_0 – nu există metastaze în g/l regionali

pN_0 – nu sunt afectați g/l regionali

N_1 – metastaze în g/l regionali

pN_1 – metastaze în nodulii limfatici regionali

M – metastaze la distanţă

M_0 – nu există metastaze la distanţă

M_1 – metastaze la distanţă prezente

pM_{1a} – metastaze în g/l non-regionali

M_{1b} – metastaze osoase

M_{1c} – metastaze la distanţă cu diferite localizări

Stadiile clinice

Stadiul I - T1a-c N0 M0

Stadiul II - T2a-c N0 M0

Stadiul III - T3a-b N0 M0

Stadiul IV - T4 N0 M0, T1-4 N1 M0, T1-4 N0-1 M1

Tabloul clinic. În stadii incipiente cancerul de prostată este asimptomatic. Din cauza faptului că majoritatea adenocarcinoamelor au ca punct de plecare periferia glandei prostatice, simptomatologia locală a CP apare, de obicei, tardiv. Prezenţa simptomelor şi semnelor trădează deja stadiul local avansat al bolii sau chiar stadiul metastatic.

Manifestările clinice locale sunt reprezentate de:

a) simptome obstructive, manifestate prin: scăderea forţei jetului urinar, dificultate în începerea micţiunii, jet urinar întrerupt, care duc treptat la:

- retenţie incompletă de urină fără distensie vezicală;
- retenţie incompletă de urină cu distensie vezicală;
- retenţie completă de urină;
- falsă incontinenţă urinară prin „prea plin" (ischuria paradoxa).

Dizuria este provocată de infiltraţia tumorală a colului vezical, care, odată apărută, devine permanentă, progresivă şi fără remisiuni.

b) simptome iritative, manifestate prin: polachiurie nocturnă şi diurnă, imperiozitate micţională. Aceste simptome sunt cauzate de influenţa directă a tumorii în apropierea colului şi triunghiului vezical, dar şi indirect de modificările detrusorului în faţa obstacolului cervicoprostatic.

c) hematuria este relativ rară şi indică invazia neoplazică a trigonului sau complicaţii consecutive distensiei vezicale.

d) hemospermia, scăderea volumului spermatic ejaculat sau impotenţa sunt consecinţe ale progresiei tumorale locale la nivelul canalelor ejaculatorii şi al bandeletelor neurovasculare din proximitatea prostatei.

e) durerea locoregională, rar întâlnită, se manifestă prin înţepături, senzaţii de corp străin sau durere francă, localizată în perineu, rect, cu iradiere spre hipogastru sau penis. Aceasta apare în stadiile tardive, extracapsulare, invazive în ţesuturile înconjurătoare.

Manifestările clinice generale

La fel ca şi în alte boli neoplazice, pacienţii cu CP prezintă simptome generale asociate: inapetenţă, iritabilitate, astenie, adinamie. În funcţie de localizarea metastazelor, pot apărea diferite manifestări clinice:

a) osoase – dureri lombare ori la nivelul bazinului osos, anemie în urma afectării măduvei osoase;

b) limfatice – edeme ale membrelor inferioare prin compresia venelor iliace cu sau fără tromboflebite profunde;

c) hepatice – dureri sau icter obstructiv în mts hepatice;

d) cerebrale – cefalee, sindrom de hipertensiune intracraniană.

Alte simptome, precum greţurile, vărsăturile, durerea lombară, apar în obstrucţia ureterală bilaterală cu instalarea insuficienţei renale acute.

Diagnosticul CP. Principalele investigaţii clinice de diagnosticare a CP sunt tuşeul rectal (TR), nivelul seric al PSA (prostatic specific antigen) şi ecografia transrectală a prostatei. Diagnosticul pozitiv de certitudine este cel histopatologic, prin examinarea microscopică a unui fragment de țesut obținut prin rezecţie endoscopică, puncţie-biopsie prostatică sau citologie aspirativă.

Tuşeul rectal (TR)

Tuşeul rectal reprezintă un procedeu clinic de examinare urologică curentă care poate oferi informaţii preţioase pentru diagnosticul cancerului de prostată. CP este localizat în mod obişnuit în zona periferică, fiind accesibil examenului clinic. TR identifică clinic circa 50% din tumorile prostatice (volum peste 0,2 mm).

După datele prezentate de unii cercetători puncția-biopsie prostatică indicată pe baza TR a avut rezultat histologic pozitiv în ≈40% cazuri. Valoarea predictivă pozitivă (PPV) a TR este dependentă de nivelul PSA, astfel:

PSA – 2,5-4,0 ng/ml, PPV – 22-30%,

PSA – 4,1-10,0 ng/ml, PPV – 41%,

PSA > 10 ng/ml, PPV – 69%.

Deşi testarea nivelului PSA tinde să ocupe un loc tot mai important în diagnosticarea CP, TR nu trebuie să îşi piardă din importanţă, cu atât mai mult nu trebuie omis din examenul clinic urologic minuțios, mai ales când acesta este efectuat de un urolog-oncolog.

TR, un mijloc de investigaţie inofensiv, la îndemâna oricărui clinician, trebuie să fie un examen obligatoriu pentru fiecare pacient de sex masculin de peste 40 de ani, fiind o metodă de screening pentru prevenirea CP.

În funcţie de stadiul în care este depistată tumora prostatică, TR poate evidenţia diferite aspecte:

a) carcinomul in situ sau focarele microscopice, chiar multiple (T_1) nu produc nici o modificare a reliefului prostatic;

b) nodulul prostatic dur, de mărime variabilă, unic sau multiplu, situat la periferia glandei şi spre partea sa caudală. Poate fi înconjurat de ţesut prostatic normal sau adenomatos, poate ocupa un lob în întregime sau se poate extinde în lobul opus, fără sa depăşească limita capsulei (T_2);

c) prostata mare, dură, apare când cancerul cuprinde întreaga glandă, interesând capsula şi veziculele seminale. Principalul semn este duritatea glandei la TR – tip lemnos, cu suprafaţa neregulată, nodulară;

d) carcinomatoza prostato-pelviană este surprinsă de tuşeul rectal ca o masă tumorală ce cuprinde tot pelvisul, fixată uni- sau bilateral la peretele osos al acestuia, neregulată, dureroasă. Rectul poate fi implicat cu schimbări de diferit grad de stenoză a lumenului.

Antigenul specific prostatic (PSA)

PSA a fost identificat şi caracterizat pentru prima dată de Wang şi colab. în 1979 ca fiind un monomer glicoproteic cu activitate proteazică cu masă moleculară de aproximativ 30 kDa şi 237 de aminoacizi, după care a fost implementat pe larg în diagnosticul cancerului de prostată.

PSA este o glicoprotein-serin-protează, produsă exclusiv de către celulele epiteliale prostatice. PSA este un marker specific de organ, dar nu este specific pentru cancerul de prostată, având nivelul crescut şi în alte afecțiuni ale prostatei precum hiperplazia benignă prostatică, prostatită sau alte afecțiuni non-maligne. Valorile de referință PSA sunt:

a) 0-4 ng/ml – Norma;
b) 4-10 ng/ml – zona „gri”, suspiciune de CP;
c) >10 ng/ml – valori patologice. CP probabil, valoare predictivă pozitivă – 50-80%.

Pentru îmbunătăţirea specificităţii PSA în diagnosticul precoce şi monitorizarea terapeutică în CP, au fost introduşi şi alţi indici ai PSA seric:

a) densitatea PSA (PSA density), se referă la proporţia dintre nivelul PSA şi volumul prostatic. Valoarea PSA creşte aproximativ cu 0,12 ng/ml per gram de ţesut BPH. Valoarea acestui indice este controversată. Deficienţele sunt legate de variaţiile individuale de producţie a PSA şi erorile în calcularea volumului prostatic (25%);

b) indicele de velocitate PSA (PSA velocity), se referă la viteza de creştere a nivelului PSA seric. Pacienţii cu CP prezintă o creştere rapidă a nivelului PSA înainte de diagnostic. Un nivel de velocitate PSA de 0,75 ng/ml/an indică un risc crescut de dezvoltare a CP;

c) forme moleculare ale PSA. Aproximativ 90% din PSA circulă în sânge legat proteic de alfa-1-antichymotripsynă. O fracțiune mai mică reprezintă formele de PSA

legat de alfa-2-macroglobulină și PSA liber. Raportul dintre PSA liber și PSA total poate face diferențierea între cancerul prostatic și hipertrofia benignă.

Deşi încă nu există o decizie unanimă privind utilizarea PSA în screeningul cancerului de prostată, se recunoaște faptul că acesta ar fi putut avea implicaţii serioase în schimbările survenite în incidența și mortalitatea prin CP începând din anii 90, când a început utilizarea sa pe scară largă.

PCA3 (Prostate Cancer gene 3)

În ultima perioadă, tot mai multe cazuri de CP sunt descoperite la pacienţii cu nivelul PSA normal și invers, se înregistrează un număr mare de rezultate negative la puncţii-biopsii prostatice PBP la bărbații cu nivelul PSA mărit. Dozarea genei PCA3 în urină este un test nou cu o precizie mai mare în detectarea CP. Analiza PCA3 poate reduce numărul de biopsii inutile. S-a descoperit că celulele prostatice conţin genele PCA3, gene care sunt la baza sintezei unui anumit tip de proteină, pe care o produc într-o cantitate mai mare decât alte celule din organism. Când nivelul de proteină PCA3 este crescut, aceasta este detectabilă în urină. În peste 90% din tumorile prostatice, în celulele tumorale are loc o supraexpresie a genei PCA3, cu niveluri de 60-100 de ori mai mari ale ARN-ului PCA3 faţă de celulele prostatice normale.

Testul PCA3 presupune două etape: tuşeul rectal asociat cu masajul prostatic favorizează eliberarea PCA3 în urină. Nivelul PCA3 nu corelează cu afecţiuni care conduc la creşterea volumului prostatic (adenomul, prostatita etc.). După datele unor autori testul PCA3 are o sensibilitate de 58% şi o specificitate de 72% (Marks et al. 2007).

Biopsia prostatică

CP este suspectat prin examen clinic (TR), PSA şi TRUS. Diagnosticul de certitudine este stabilit anatomopatologic şi este obligatoriu înaintea începerii terapiei. Sunt utilizate puncţia citologică aspirativă cu ac fin, puncţia-biopsie prostatică sau examinarea piesei de rezecţie endoscopică a prostatei TUR.

Modalitatea standard utilizată în stabilirea diagnosticului histopatologic este puncţia-biopsie prostatică ecoghidată transrectal, cu risc scăzut de complicaţii.

Procedura se efectuează fără anestezie, dar se poate folosi anestezie de contact şi periprostatică, generală intravenoasă, la cererea pacientului.

Puncţia-biopsie în leziune poate fi indicată la pacienţii cu leziune palpabilă şi nivel PSA>10 ng/ml.

Metodele noi utilizează 6-12 biopsii orientate lateral în zona periferică a prostatei, cu îmbunătăţirea ratei de obţinere a diagnosticului pozitiv.

În cazul în care primul rezultat al biopsiei este negativ, se efectuează biopsia repetată cu prelevarea unui număr crescut de fragmente (10-12) la pacienţii cu leziune palpabilă la TR, PSA persistent crescut.

Diagnosticul imagistic

Investigaţiile imagistice au un rol foarte important în completarea diagnosticului cancerului de prostată, pentru stadializarea corectă şi pentru planificarea strategiei de tratament.

1. Ecografia transrectală (TRUS)

Ecografia transrectală reprezintă o tehnică ultrasonografică cu ajutorul căreia pot fi evaluate aspectul, dimensiunile prostatei şi raportul cu ţesuturile adiacente. Examenul ecografic transrectal permite:

a) identificarea imagistică a leziunilor suspecte;
b) îmbunătăţirea acurateţei biopsiei prostatice.

Imaginea clasică a leziunii hipoecogene situate în zona periferică a prostatei nu este întotdeauna prezentă, însă în peste 30% din cazuri leziunile sunt notate ecografic ca zone izoecogene, fiind detectabile doar prin biopsii sistematice. Nivelul PSA crescut, leziunea palpabilă la TR sau detectată ecografic (TRUS) sunt indicații pentru efectuarea biopsiei prostatice. Toate trei indicii prezente fac rata biopsiilor pozitive în 56-72% cazuri.

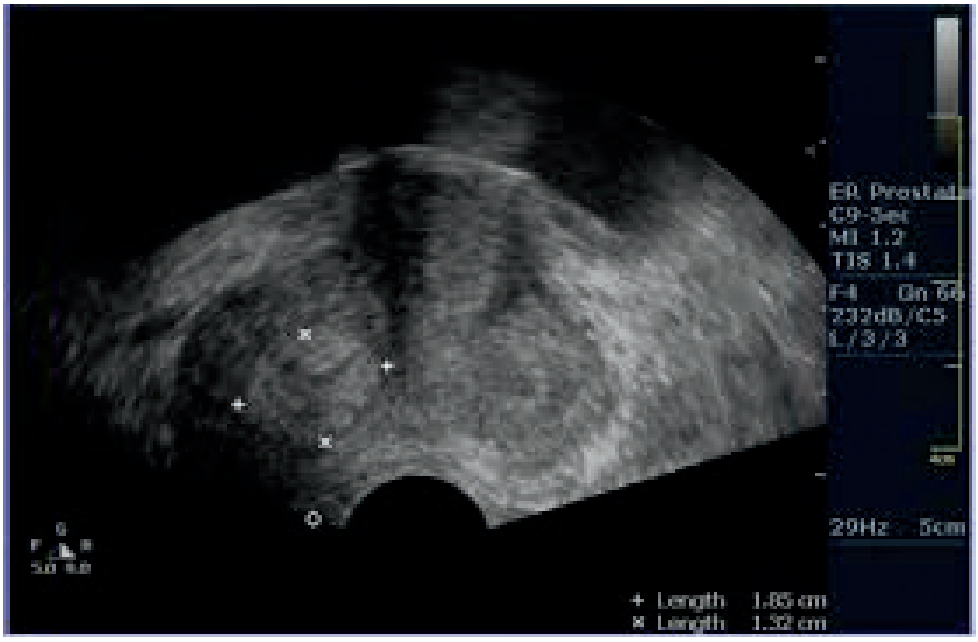


Fig. 2. *USG Cancer de prostată*

2. Radiografia standard

Radiografiile standard sunt utile în confirmarea leziunilor suspecte de a fi metastaze osoase descoperite la scintigrafia osoasă. Radiografia toraco-pulmonară este necesară la stadializarea procesului. De multe ori diagnosticul de CP metastatic este

stabilit pe baza radiografiilor standard efectuate pentru alte afecţiuni, detectându-se leziunile specifice osoase sau pulmonare.

3. Tomografia computerizată (TC)

TC nu şi-a dovedit potenţialul de a distinge modificările arhitecturale din interiorul prostatei, chiar dacă poate detecta modificările de mărime ale acesteia. Nu se recomandă TC ca examen folosit de rutină în stadializarea CP nou diagnosticat.

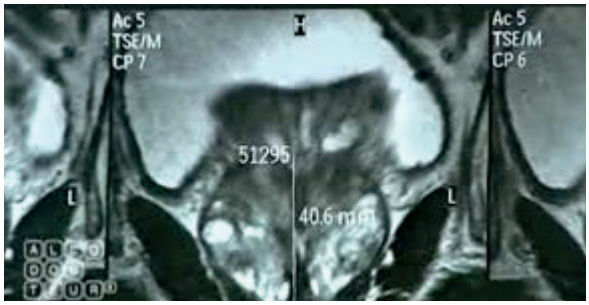
4. Imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN)

Investigația prin RMN este o metodă complexă și de foarte mare precizie, care permite o vizualizare mai bună a limitelor glandei și a tumorii. Este frecvent utilizată pentru stadializarea corectă a maladiei în scopul determinării tratamentului adecvat.

Studii prospective multicentrice au demonstrat beneficiile utilizării RMN-ului combinat cu biopsii sistematice și țintite. În detectarea cancerului de prostată, în comparație cu biopsiile standard.

RMN transabdominal convenţional are o sensibilitate de 77% şi o specificitate de 57%. În diagnosticul CP mai cu succes poate fi utilizată spectroscopia tridimensională prin rezonanţă magnetică.

Sistemul de evaluare PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System) prin examinarea RMN este utilizat pentru evaluarea leziunilor prostatei la pacienții cu suspiciune clinică de cancer de prostată, pentru a decide dacă este necesară biopsia. Evaluarea prostatei conform criteriilor PI-RADS utilizează o scală de cinci puncte care indică probabilitatea ca o combinație de descoperiri RMN predefinite să coreleze cu prezența unui cancer semnificativ din punct de vedere clinic (scor de la 1 la 5, în funcție de riscul de malignitate, unde 1 - mai mult probabil benign, iar 5 - înalt suspect pentru proces malign). Scorul PI-RADS se aplică pentru fiecare leziune identificată în glanda prostatică. O calitate extrem de utilă a RMN este valoarea sa predictivă negativă ridicată pentru cancerul semnificativ clinic, ceea ce înseamnă că bărbații cu rezultatul testului negativ pot evita biopsiile non-necesare. În practică a fost introdus un model binar de clasificare a rezultatelor RMN – negative sau pozitive, pentru determinarea necesității efectuării biopsiei. Rezultatele cu scor PI-RADS 1 și 2 au fost definite drept negative, iar cele cu scor PI-RADS



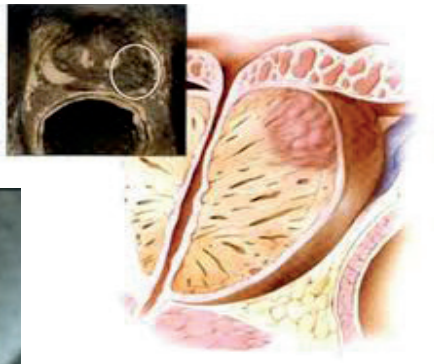


Fig. 3. *RMN - Cancer de prostată*

3, 4 sau 5 - pozitive. Pentru detectarea cancerului de prostată semnificativ clinic, s-a dovedit că acest model binar de evaluare a rezultatelor RMN are o sensibilitate ridicată (0,91; IC 95%: 0,83, 0,95) și specificitate scăzută (0,37; IC 95%: 0,29, 0,46). S-a dovedit că rezultatele fals-pozitive apar predominant în scorurile PI-RADS 3 și 4, și mai puțin în leziunile PI-RADS 5.

5. Scintigrafia osoasă (SO)

Scintigrafia osoasă este o metodă foarte sensibilă la depistarea metastazelor de la nivelul scheletului, superioară radiografiilor standard, nivelului seric al fosfotazei alcaline şi examenului clinic. S-a demonstrat că PSA poate să fie un factor direct proporţional cu prezenţa metastazelor osoase. Ca urmare, pentru pacienţii cu nivelul PSA mai mic de 20 ng/ml, metastazele osoase pot fi excluse cu o probabilitate de 99,2%, iar în cazurile cu PSA <10 ng/ml, cu o probabilitate de 99,5%.

Datorită sensibilității înalte, această metodă oferă frecvent rezultate fals pozitive, reuşind să depisteze nu numai metastazele, dar şi fracturile vechi, artritele, infecţiile osoase şi o mulţime de alte afecţiuni osoase inflamatorii.

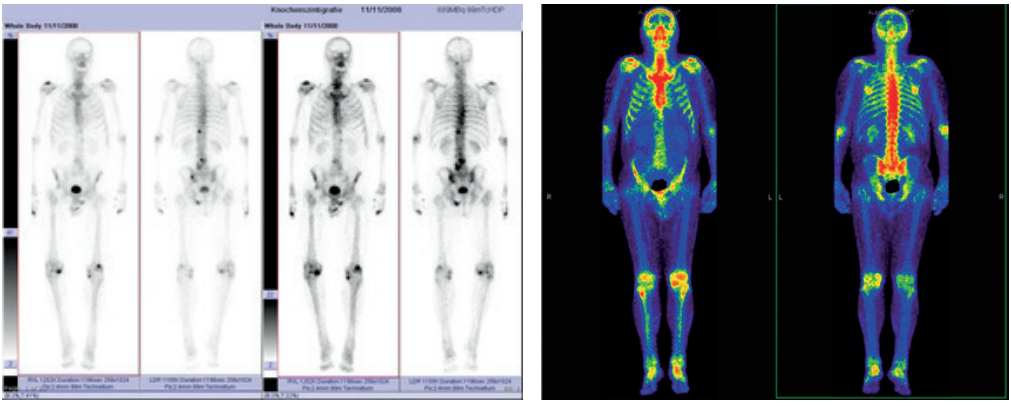


Fig. 4. *Scintigrafia scheletului*

Tratamentul CP

CP este recunoscut în toată lumea ca una dintre cele mai importante probleme medicale şi sociale ale populaţiei masculine. Terapia optimă în diverse stadii ale maladiei rămâne un subiect pe larg studiat, sub aspectul posibilităţilor evolutive biologice şi metastatice şi, pe de altă parte, multiplelor opţiuni terapeutice, având intenţia de a prelungi durata de viaţă şi a îmbunătăți calitatea vieţii pacienților.

Principiile generale ale tratamentului CP sunt:

1. Tratamentul cu viză curativă – prostatectomia radicală şi radioterapia curativă;
2. Tratamentul cu viză paliativă – hormonoterapia, radioterapia paliativă sau chimioterapia;
3. Tratamentul complicaţiilor – rezecţia endoscopică de deblocare cervicoprostatică, nefrostomie sau ureterostomie cutanată, epicistostomie.

4. Tratamentul combinat (Watchful Waiting)

Prostatectomia radicală (PR)

PR este opţiunea terapeutică fundamentală pentru pacienţii aflaţi în stadiu curativ, cu speranţă lungă de viaţă şi status biologic bun.

Prima prostatectomie radicală pe cale perineală a fost efectuată în 1904 de către Hugh Hampton Yaung. Mai târziu, în 1945, Millin popularizează abordul retropubian extravezical şi în 1949, împreună cu Memmeloar, descrie PR retropubiană. Intervenţia chirurgicală mult timp a fost nepopulară din cauza riscului crescut al complicaţiilor specifice: hemoragie, incontinenţă urinară şi inapetenţă.

Descrierea anatomică a complexului dorsal venos a dus la modificări ale tehnicilor chirurgicale, cu reducerea hemoragiei intraoperator. Modificarea tehnicilor de reconstrucţie a tractului urinar şi înţelegerea mai bună a anatomiei apexului prostatic şi relaţiile cu mecanismul ureteral sfincterian distal au permis scăderea ratei incontinenţei urinare postoperator. Descrierea anatomiei tractului nervilor erectori a contribuit la modificarea tehnicilor operatorii şi prezervarea postoperatorie a funcţiei sexuale.

Tratamentul chirurgical optim al CP este prostatectomia radicală – îndepărtarea întregii prostate dintre uretră şi vezica urinară şi a ambelor vezicule seminale. Se utilizează abordul chirurgical retropubian sau perineal şi abordul laparoscopic.

Indicaţiile sunt:

1. T_{1a}, când speranţa de viaţă depăşeşte 15 ani sau grad înalt de anaplazie;
2. T_{1b}-T_2 (tratament standard) cu speranţă lungă de viaţă;
3. T_3 – cu extensia limitată unilaterală extracapsulară, scor Gleason sub 8 şi PSA sub 20 ng/ml.

În prezent există controverse privind tratamentul prin PR în stadiul clinic $T_{3,}$ din cauza riscului crescut de metastaze limfoganglionare şi a ratei mari de recidivă locală sau la distanţă. Terapia combinată – tratamentul hormonal şi radioterapic a câştigat în popularitate în ultimii ani, prin avantajul clar demonstrat al asocierii hormonoterapiei neoadjuvante, dar rezultatele nu sunt superioare PR. Cei mai importanţi factori ai prognosticului sunt invazia veziculelor seminale, diseminarea limfoganglionară şi nivelul PSA.

Astăzi chirurgia radicală poate fi considerată o opţiune terapeutică indicată pacienţilor în stadiul T_{3a} cu speranţă lungă de viaţă, nivel scăzut de PSA, fără diseminare limfoganglionară clinic (TC) şi fără invazie în veziculele seminale (IRM). Unii autori au constatat că rata de supravieţuire cu PSA nedecelabil la 5 ani postoperator depăşeşte 60%, dacă nivelul preoperator PSA este sub 10 ng/ml.

Prostatectomia radicală asociată cu tratament hormonal adjuvant atinge o rată de supravieţuire specifică de 80% la 10 ani. Pacienţii cu adenopatie pozitivă la examenul histopatologic definitiv pot beneficia de tratament hormonal adjuvant imediat.

Prostatectomia radicală retropubiană

Prostatectomia radicală retropubiană constă în extirparea prostatei şi veziculelor seminale *in bloc* cu ţesutul celulo-grăsos periprostatoseminal, urmată de anastomoză vezicouretrală. Procedeul retropubian extraperitoneal permite acces simultan la prostată şi ariile limfoganglionare, dar este grevat de risc crescut hemoragic. Intervenția se efectuează la 6-8 săptămâni după PBP sau 12 săptămâni după TURP, pentru remisia fenomenelor inflamatorii şi resorbţia hematoamelor rezultate după procedura anterioară. Intervenţia necesită instrumentar specific, iar rezultatele operatorii depind în mare măsură de experienţa chirurgului. Se îndepărtează ţesutul limfogrăsos de la nivelul venei iliace externe. Complexul venos dorsal este separat de uretră şi este secţionat între ligaturi. Hemostaza imperfectă la acest nivel este grevată de risc hemoragic major. Bandeletele neurovasculare localizate posteriolateral de uretră la vârful prostatei sunt separate şi menajate. Uretra este secţionată pe cateterul uretrovezical la nivelul joncţiunii prostatomembranoase întâi pe partea anterioară, apoi pe cea posterioară.

Urmează montarea a 5-6 fire pe versantul uretral, pentru anastomoză. Se tracţionează prostata pe cateterul uretral, cu secţionarea muşchiului retrouretral şi disecţie posterioară între peretele rectal şi fascia Denonvilliers, cu eliberarea peretelui rectal şi expunerea veziculelor seminale şi a canalelor deferente. Disecţia laterală atentă cu eliberarea fasciei prostatei şi a bandeletelor neurovasculare de prostată până la pediculii laterali, ce se ligaturează în apropierea prostatei.

Colul vezical se secţionează anterior şi posterior, după vizualizarea şi menajarea orificiilor uretrale se eliberează prostata şi veziculele seminale pe rând de sus în jos.

Colul vezical se suturează parţial dinspre posterior şi se prepară cu eversia mucoasei (pentru o anastomoză mucoasă la mucoasă) cu fire de Monocryl nr. 4,0. Dacă este nevoie, reducerea lumenului colului vezical se face cu o sutură longitudinală posterioară cu fire separate de Monocryl 3,0.

Anastomoza uretrovezicală mucoasă la mucoasă se efectuează cu 6 fire Monocryl 3,0 aplicate din anterior spre exterior, asigurând eversia mucoasei, la orele 12, 1, 4, 6, 8, 11 (după cadranul orar corespunzător manevrelor endoscopice) pe cateter Foley 18 Ch.

PR laparoscopică

Se poate utiliza calea transperitoneală sau retroperitoneală. Principalii paşi chirurgicali în prostatectomia radicală transperitoneală sunt:

a. Poziţionarea pacientului. Pacientul aşezat în poziţie Trendelenburg cu 5 troacare aşezate pe abdomen;

b. Limfodisecţia ilioobturatorie;

c. Disecţia transperitoneală şi secţionarea deferenţelor, disecţia completă a veziculelor seminale, disecţia fasciei anterioare a rectului cât mai departe de apex;

d. Accesul în spaţiul retropubian şi incizia laterală a fasciei pelviene. Secţionarea ligamentelor puboprostatice şi eliberarea laterală a apexului prostatic;

e. Disecţia intervezicoprostatică cu prezervarea colului vezical;

f. Disecţia pediculilor prostatici posterior superior cu electrocoagulare la distanţă de apex şi menajarea bandeletelor neurovasaculare;

g. Ligatura şi secţionarea complexului venos dorsal. Secţionarea uretrei pe cateter şi eliberarea piesei operatorii;

h. Anastomoza uretrovezicală în 6 puncte pe cateter Foley 18Ch;

i. Extragerea piesei în sac prin lărgirea inciziei de la ombilic.

Prostatectomia radicală asistată robotic

Prostatectomia asistată robotic este intervenția chirurgicală realizată cu ajutorul unui sistem robotizat controlat de medic, prin mici incizii în abdomen. Sistemul robotic a fost dezvoltat de Intuitive Surgery (USA) şi este un complex alcătuit dintr-o consolă la care este aşezat operatorul şi trei braţe chirurgicale conectate la o cameră tridimensională (3D) şi instrumentele necesare intervenției: pense, foarfece, cârlig de coagulare etc. Deşi presupune costuri mari, acest tip de intervenție minim-invazivă are un viitor asigurat, datorită avantajelor incontestabile: precizie maximă, flexibilitate, control, riscuri și complicații mai puține.

Complicaţiile prostatectomiei

Complicațiile precoce ale prostatectomiei sunt: tromboza venoasă profundă, embolia pulmonară, fistula urinară, drenajul limfatic prelungit, limfocelul pelvian, supuraţia de plagă, infecţia urinară, hemoragia.

Complicațiile tardive sunt: incontinenţa urinară, disfuncţia erectilă, fistula urinară, strictura uretrală şi anastomoza vezicoureterală, infecţiile urinare.

Radioterapia definitivă (RD)

Radioterapia definitivă este recomandată pacienţilor care nu sunt suspectaţi de boala metastatică. RD în unele cazuri concurează cu PR în plan curativ, dar asigură o calitate a vieţii mai bună.

Radioterapia externă în doze curative este considerată alternativă tratamentului chirurgical în stadiul localizat ($T_{1-2}N_0M_0$). Câmpurile de iradiere includ volumul tumoral, prostata şi în unele cazuri veziculele seminale şi ariile limfoganglionare pelviene. Doza maximă este de 65-70Gy. Durata tratamentului este de 6-7 săptămâni. Rata de supravieţuire pe termen lung (10-15 ani) fără tumoră decelabilă clinic este de 70-90%.

Pacienţii sunt împărţiţi în 3 grupe de risc cu modificarea dozelor de radioterapie:

1. Risc scăzut T_{1a-2a} şi scor Gleason ≤6 şi PSA<10;
2. Risc intermediar T_{2b} sau scor Gleason 7 sau PSA 10-20ng/ml;
3. Risc crescut T_{2c} sau scor Gleason>7 sau PSA> 20 ng/ml.

Rezultatele radioterapiei externe variază în diverse studii medicale: Fowler şi colab. 1995 - supravieţuirea la 10 ani fără tumoră - 43%; Zietman şi colab. 1995 - supravieţuirea la 10 ani fără tumoră - 65%.

Principalii factori de prognostic ai beneficiului terapeutic sunt scorul Gleason şi nivelul seric PSA înainte de tratament. Boala clinic local avansată (T_3-$_4N_0M_0$). După rezultatele statistice rata de supravieţuire la 10 ani după radioterapie externă este de 35%. Mulţi autori au ajuns la concluzia că este binevenită hormonoterapia pe termen lung sau scurt înainte de radioterapie.

Radioterapia externă tridimensională (R 3D)

R 3D permite creşterea dozelor pe ţesutul tumoral ţintă cu menajarea ţesuturilor normale din jur şi reducerea toxicităţii terapeutice: radioterapie cu intensitate nodulată.

Radioterapia adjuvantă postoperatorie

Radioterapia adjuvantă postoperatorie se indică pacienţilor care sunt diagnosticaţi în stadiul patologic pT_3, după chirurgia radicală. În aceste cazuri, rata recidivelor locale este estimată la 25-68%. Radioterapia postoperatorie reduce rata recidivelor locale şi nivelul PSA.

Brahiterapia

Brahiterapia este o metodă terapeutică curativă, folosită în tratamentul CP localizat şi presupune implantarea unor surse radioactive în ţesutul-ţintă. Scopul tehnicii este de a genera doze înalte de iradiere în prostată, cu menajarea ţesuturilor sănătoase din jur. În ultimii ani tehnica brahiterapiei s-a îmbunătăţit prin plasarea implantelor radioactive ecoghidat, transrectal şi dozimetria computerizată.

Metoda a fost pentru prima dată descrisă de Pasteau şi Degrais în Franţa, când s-au utilizat ace cu radium, I^{125}.

1. Brahiterapia cu doze înalte – plasarea sursei radioactive în prostată o perioadă scurtă de timp. Izotopul folosit este Iridiu 92 (Ir 92). Brahiterapia se combină cu radioterapia externă pre- şi post- procedurii câte 2 săptămâni.

Indicaţia optimă este pentru pacienţii în stadiul $T_3N_0M_0$.

2. Brahiterapia cu doze joase. Izotopii curenţi folosiţi sunt: Paladium 103 (Pd^{103}) cu timpul de înjumătăţire 17 zile şi Iod 125 (I^{125}) cu timpul de înjumătăţire 60 zile. Brahiterapia necesită o sesiune unică şi comodă, cu plasarea surselor radioactive permanente în prostată.

Pacienţii care au fost supuși anterior rezecţiei endoscopice nu sunt eligibili pentru acest tip de tratament, din cauza riscului crescut de incontinenţă urinară. Impotenţa este remediată în 25% cazuri. Indicaţia optimă este pentru CP T_{1c-2a}, cu scor Gleason<3+4 şi PSA<10ng/ml.

Contraindicaţiile pentru brahiterapie sunt: speranţa de viaţă sub 5 ani, boala metastatică, TURP recent, afecţiuni hemoragice, volumul prostatei mai mare de 50 cm^3.

Rezultatele după brahiterapie arată o rată de supravieţuire la 5 ani fără recurenţă de 71-93% şi la 10 ani - 65-85%.

Crioterapia

Crioterapia este o tehnică de distrugere a țesuturilor afectate prin îngheţare, provocând moartea celulară prin:

1. Deshidratare şi denaturare proteică;
2. Ruptură directă a membranei celulare de către cristalele de gheaţă;
3. Staza vasculară şi microtromboza cu ischemie consecutivă;
4. Inducerea apoptozei.

Acele de crioterapie se plasează sub ghidaj TRUS. Se obţine o temperatură de -40˚C în porţiunea centrală şi a bandeletelor neurovasculare.

Crioterapia este opțiunea potrivită pentru pacienţii de maxim 40 de ani, cu glande prostatice mărite, din grupul de risc scăzut (T_{1a-2a}, PSA<10, scor Gleason<7) cu speranţa de viaţă sub 10 ani. Rezultatele tratamentului sunt inferioare prostatectomiei radicale.

Complicaţiile crioterapiei: disfuncţia erectilă ≈80%, edemul tisular - 3%, incontinenţa - 4,4%, dureri pelviene - 1,4% şi retenţia de urină - 2%.

Tratamentul hormonal

Deşi nu are rol tumorigenic, testosteronul este esenţial în evoluţia CP. Este binecunoscut faptul că adenocarcinomul de prostată este hormonodependent, în majoritatea cazurilor, şi că 70-80% din pacienţi cu AC metastatic răspund la una din formele de deprivare androgenică.

În 1941 Huggins C. şi colab. au descris efectul favorabil al orhidectomiei şi administrării de estrogeni în evoluția bolii metastatice, demonstrând pentru prima dată răspunsul terapeutic al CP la deprivarea androgenică. Testosteronul, androgenul major circulant, este produs în principal de celulele Leydig testiculare: 5% din androgenii circulanţi derivă din secreţia adrenală de androstedion şi dihidroepiandrosteron (precursori minori). Deşi 98% din testosteronul seric este legat proteic, testosteronul liber pătrunde în celula prostatică şi este transformat în dihidrotestosteron DHT, androgenul intracelular major. Acesta se leagă de un receptor proteic citoplasmatic şi complexul intră în nucleul celular, unde modulează trascripţia ADN.

Astfel, celulele prostatice, inclusiv cele neoplazice, cresc sub influenţa DHT. Tratamentul hormonal are rolul de a scădea nivelul tisular de DHT sau de a împiedica legarea acestuia de receptorii specifici.

Cele mai utilizate forme de blocaj androgenic primar sunt administrarea de agonişti LHRH şi orhidectomia.

Blocada androgenică totală asociază blocada androgenică primară (agonişti LHRH, orhidectomie) cu un antiandrogen, cu supresia deopotrivă a androgenilor testiculari şi suprarenali, în scopul unui răspuns terapeutic iniţial mai bun şi de durată mai lungă, fără creştere semnificativă a incidenţei efectelor adverse. Deşi nu

este curativ, tratamentul hormonal diminuează dimensiunile tumorii prostatice şi ale metastazelor şi încetineşte rata de creştere. Rezultatele tratamentului hormonal depind de stadiul şi grading-ul tumoral la diagnostic, de nivelul PSA şi scorul Gleason.

Media de supravieţuire este de 30-53 de luni, dar ≈10% dintre pacienţi supravieţuiesc 10 ani şi mai mult.

Orhidectomia bilaterală este o procedură ieftină, facilă, bine tolerată de pacient, cu morbiditate nesemnificativă, anestezia este locală sau rahidiană. Prin eficacitatea terapeutică sigură şi imediată, tratamentul este potrivit pacienţilor diagnosticaţi în stadii tardive, cu metastaze osoase generalizate şi risc important de fracturi pe sau compresie medulară. Răspuns terapeutic este preconizat în 80% din cazuri, iar durata medie de eficacitate terapeutică este de 4-5 ani.

Estrogeni. Acţiunea estrogenilor se bazează pe blocarea secreţiei de testosteron, ajungând la niveluri serice consecutive similare castrării chirurgicale. Efectele directe ale estrogenilor pe testicul pot contribui, de asemenea, la întreruperea secreţiei de androgeni.

Principalul agent folosit este dietilstilbestrol (DES), în doză zilnică de 1-3mg/zi. Deşi este relativ ieftin şi cu eficacitate bună, utilizarea DES este minimă în tratamentul CP, din cauza frecvenţei şi severităţii complicaţiilor cardiovasculare, în comparaţie cu terapia non-urologică. Principalele complicaţii ale terapiei cu estrogeni sunt: tromboembolia, ginecomastia.

Analogi LHRH. Au fost introduși recent ca tratament hormonal de castraţie chimică în boala metastatică. Eficacitatea este similară DES, însă nu prezintă risc de efecte secundare severe cardiovasculare. Pe de altă parte, tratamentul este preferat orhidectomiei de majoritatea pacienţilor. Rata de supravieţuire a pacienţilor trataţi cu analogi LHRH este similară celor trataţi prin orhidectomie.

Agenţii LHRH sunt Leuprorelina, Gaserelina şi Buserelina, cu administrare lunară şi la 3 luni. Analogii LHRH au structura chimică similară cu cea a hormonului eliberat de hipotalamus şi interferează cu mecanismul de *feed-back* ce controlează producţia testiculară de testosteron. Niveluri serice de testosteron similare orhidectomiei sunt obţinute după 21-28 zile.

Este recomandată asocierea cu un antiandrogen în prima lună de tratament, în special la pacienţii cu metastaze osoase. În ultimul timp mai frecvent se indică analogi LHRH sub formă de depozit cu eliberare prelungită. Leuprorelina 7,5 mg – administrare lunară, 22,5 mg - cu administrare la 3 luni şi 45 mg - cu administrare la 6 luni.

Antagonişti LHRH se leagă imediat şi competitiv de receptorii LHRH din glanda pituitară. Răspunsul este direct şi rapid pe eliberarea LH şi FSH şi, consecutiv, pe secreţia de testosteron, fără fenomen *flare-up*. Dar, de exemplu, medicamentul Abarelix cu administrare lunară s-a dovedit a fi puţin eficace și cu efecte adverse serioase prin reacții alergice.

Antiandrogeni. Supresia stimulării androgenice asupra prostatei rămâne „piatra de încercare" în managementul bolii local avansate şi metastatice. Deprivarea androgenică poate fi obţinută prin castrare (chimică ori chirurgicală) sau prin inhibarea acţiunii androgenilor la nivelul celulei prostatice, prin competiţie de receptori androgenici.

Alternativ, cele 2 modalităţi terapeutice se pot combina pentru obţinerea supresiei hormonale maximale, numită blocadă androgenică maximală (MAB) sau blocadă androgenică completă (CAB).

Antiandrogenii se clasifică în steroidieni (ciproterone acetat, medroxiprogeiterone acetat) şi non-steroidieni (nilutamida, flutamida şi bicalutamida).

Antiandrogenii non-steroidici: Nilutamida 150-300 mg/zi. Flutamida 250 mg de 3 ori pe zi. Bicalutamida 150 mg/zi.

Antiandrogeni steroidici: Ciproteron acetate – 250 mg zilnic, are proprietăţi progesteronice care conduc la supresia producţiei de LH şi testosteron.

O analiză combinată a 3 studii clinice placebo-controlate, de tip dublu-orb la 8113 pacienţi a evaluat utilizarea Casodex 150 mg (bicalutamida) ca tratament la pacienţii cu cancer de prostată localizat (T1-T2, N0 sau NX, M0) sau local avansat (T3-T4, orice N, M0, T1-T2, N+, M0) fără metastaze, unde Casodex 150 mg a fost administrat ca terapie hormonală imediată sau ca adjuvant la prostatectomia radicală sau radioterapie (în special iradiere externă). După o perioadă de urmărire mediană de 7,4 ani, 27,4% respectiv 30,7% dintre pacienţii cărora li s-a administrat Casodex şi respectiv placebo au prezentat o progresie obiectivă a bolii.

Terapia cu testosteron poate îmbunătăți rezultatele la pacienții cu cancer de prostată cu risc scăzut după prostatectomie radicală. Aceste argumente, mai puțin obișnuite, au fost prezentate de cercetătorii de la Universitatea din California, Irvine, care au efectuat un studiu retrospectiv pe o perioadă de 9 ani pe un lot de 834 pacienți care au fost supuși prostatectomiei radicale. 152 de pacienți care aveau o boală cu risc scăzut și sufereau de hipogonadism au fost tratați cu testosteron. Nivelul PSA a fost măsurat periodic după intervenția chirurgicală (median, 3,1 ani). Recidiva biochimică a survenit la aproximativ 5% dintre pacienții tratați cu testosteron, în timp ce 15% dintre bărbații care nu au fost tratați cu testosteron au avut recidivă. În general, terapia cu testosteron a întârziat recurența cu 1,5 ani. Deși aceste rezultate sunt promițătoare, datele trebuie să fie validate și de alte studii ulterioare. În cazul în care acestea vor fi confirmate, poate fi justificată schimbarea radicală a modului în care este abordată terapia cu testosteron pentru bărbații hipogonadali cu cancer de prostată. Potrivit Dr. Ahlering, testosteronul nu vindecă cancerul, ci încetinește evoluția acestuia, întârziind recurența în medie cu 1,5 ani. Acesta este un beneficiu suplimentar al testosteronului, despre care se știe că îmbunătățește masa musculară, nivelul colesterolului și trigliceridelor și activitatea sexuală.

Terapii combinate

Blocada androgenică completă (CAB) nu a reuşit să demonstreze valoarea terapeutică în managementul CP. Deşi au fost realizate numeroase studii comparative cu castrarea chimică sau chirurgicală ca monoterapie, doar în unele a fost argumentată

eficacitatea semnificativ superioară a CAB.

Tratament antiandrogenic discontinuu. Boala metastatică devine insensibilă la tratamentul hormonal, cu creşterea nivelului PSA, în mediu după 2 ani de tratament. Terapia endocrină de linia a doua are răspuns clinic, de scurtă durată, în 20-40% din cazuri. Tratamentul discontinuu cu Fluzamidă la pacienţii ce prezintă semne clinice de recădere a bolii sub CAB aduce beneficiu terapeutic semnificativ pentru 4-6 luni la o treime din pacienţi.

Acest fenomen (sindrom de întrerupere antiandrogenic) este comun antiandrogenilor şi reprezintă terapia de prima linie în cazul eşecului terapiei hormonale.

Tratamente cu visa osoasă

Tratamentul hormonal cât şi progresarea CP cresc riscul complicaţiilor osoase, cum ar fi durerea, fracturi şi compresii medulare, cu efecte profund negative asupra calităţii vieţii. Se indică următoarele medicamente:

Bifosfonaţi – prezintă efecte inhibitorii semnificative asupra proliferării celulare tumorale prostatice, a invaziei locale şi capacităţii de metastazare în stadii preclinice. Măresc cu 3-5 luni durata de supravieţuire.

Chimioterapia citostatică. Această modalitate terapeutică presupune folosirea unor substanţe chimice variate, în scopul distrugerii celulelor maligne.

Taxanii sunt printre cei mai activi agenți în tratamentul cancerului metastatic.

Prognosticul cancerului de prostată

Prognosticul şi şansele de vindecare depind de tipul cancerului de prostată, de momentul diagnosticării, gradul de invadare a ţesuturilor din jur, starea generală de sănătate a pacientului, reacţia organismului la tratamentul administrat.

Prognosticul CP în general depinde de raspândirea procesului și gradul de diferențiere a tumorii (Scorul Gleason). În cazurile cancerului localizat supraviețuirea la 10 ani atinge 90-95%. La pacienții tratați conservativ prognosticul depinde de categoria T, scorul Gleason și nivelul PSA până la inițierea tratamentului. După tratamentul radical (prostatectomia radicală) rezultatele depind de nivelul PSA până la intervenție, stadiul patomorfologic pT, scorul Gleason și prezența ori absența celulelor tumorale în marginile chirurgicale. Trebuie de exclus indicațiile tratamentului hormonal la pacienții asimptomatici. Tratamentul CP metastatic este paliativ, așa cum nu poate duce la vindecarea pacientului, însă poate ameliora starea acestuia prin cuparea durerilor, micșorarea tumorii și nivelului obstrucției infravezicale, prelungirea timpului de remisie clinică a maladiei. Formele de CP genetic dependente se întâlnesc în 5-10% din cazuri și doar la barbați mai tineri de 55 ani. Aceste tumori au de obicei grad scăzut de diferențiere și scor Gleason majorat, rata de supraviețuire fiind mai mică.

Profilaxia cancerului de prostată

Factorii de risc binecunoscuți ai CP sunt: vârsta, predispunerea ereditară, rasa, dieta, fondul hormonal, razele ultraviolete, deficitul sau surplusul de vitamine. Reducerea factorilor de risc poate avea un rol esențial în profilaxia CP.

Factorii alimentari au un rol important în apariţia cancerului de prostată. Dieta bogată în carne şi în grăsimi animale duce la alterarea metabolismului colesterolic, contribuind la apariţia cancerului de prostată. Excesul de calciu și vitamina A de asemenea favorizează apariția CP. În timp ce seleniul, vitamina E, licopenul, izoflavonele, ceaiul verde, produsele bogate în vitamina D reduc riscul apariției CP.

Asanarea proceselor inflamatorii ale sistemului urogenital reduce riscul de CP. Apariția și evoluția CP sunt influențate de androgenii endogeni și exogeni. La barbații cu nivelul testosteronului majorat cu 5% riscul aparitiei CP este de 2-3 ori mai înalt. Majoritatea celulelor din structura cancerului de prostată sunt androgendependente și cresc rapid sub influența acestor hormoni. Acest fapt indică importanța menținerii unui fond androgenic normal pentru prevenirea maladiei date.

10-15% din cazurile de CP se estimează ca fiind familiale/ereditare, apar la o vârstă mai tânără decât cazurile sporadice și au un prognostic mai sever. De aceea este foarte importantă identificarea bărbaţilor cu risc crescut pentru cancerul de prostată și supravegherea acestora prin metode de screening, începând cu vârsta de 40 de ani.

Bibliografie

1. ABOU, D.S., ULMERT, D., DOUCET, M., et al. Whole-body and microenvironmental localization of radium-223 in naïve and mouse models of prostate cancer metastasis. J Natl Cancer Inst. 2015;108(5). pii: djv380. doi: 10.1093/jnci/djv380
2. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România. Autorizație de punere pe piață nr. 3387/2011/01: Casodex 150 mg comprimate filmate: Rezumatul caracteristicilor produsului [online]. București, 2018 [citat 15 octombrie 2019]. Disponibil: https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_3387_19.04.11.pdf
3. AHMED, H.U., EL-SHATER BOSAILY, A., BROWN, L.C., et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet. 2017;389(10071):815-822. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1
4. BARKOVICH, E.J., SHANKAR, P.R., WESTPHALEN, A.C. A systematic review of the existing prostate imaging reporting and data system version 2 (PI-RADSv2) literature and subset meta-analysis of PI-RADSv2 categories stratified by Gleason scores. Am J Roentgenol. 2019;212(4):847-854. doi: 10.2214/AJR.18.20571
5. BARRY, M.J. Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. N Engl J Med. 2001;344(18):1373-1377.
6. DROST, F.H., OSSES, D.F., NIEBOER, D., et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. Cochrane Database syst Rev. 2019;4:CD012663. doi: 10.1002/14651858.cd012663.pub2
7. FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., DIKSHIT, R., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015.1;136(5):E359-86.

8. KASIVISVANATHAN, V., RANNIKKO, A.S., BORGHI, M., et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. N Engl J Med. 2018;378(19):1767-1777. doi: 10.1056/NEJMoa1801993

9. MOLDOVAN, P.C., VAN DEN BROECK, T., SYLVESTER, R., et al. What is the negative predictive value of multiparametric magnetic resonance imaging in excluding prostate cancer at biopsy? A systematic review and meta-analysis from the European association of urology prostate cancer guidelines panel. Eur Urol. 2017;72(2):250-266. doi: 10.1016/j.eururo.2017.02.026

10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines on prostate cancer: 2018 update. Plymouth Meeting, PA, 2018 [citat 6 Aprilie 2019]. Disponibil: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

11. PATEL, AR, KLEIN, EA. Risk factors for prostate cancer. Nat Clin Pract Urol. 2009;6(2):87-95.

12. PORPIGLIA, F., MANFREDI, M., MELE, F., et al. Diagnostic pathway with multiparametric magnetic resonance imaging versus standard pathway: results from a randomized prospective study in biopsy-naive patients with suspected prostate cancer. Eur Urol. 2017;72(2):282-288. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.041

13. ROUVIERE, O., PUECH, P., RENARD-PENNA, R., et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paireddiagnostic study. Lancet Oncol. 2019;20(1):100-109. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2

14. SCHOOTS, I.G. MRI in early prostate cancer detection: how to manage indeterminate or equivocal PI-RADS 3 lesions? Transl Androl Urol. 2018;7(1):70-82. doi: 10.21037/tau.2017.12.31

15. TOWE, M., HUYNH, L.M., EL-KHATIB, F.M., et al. Testosterone replacement therapy prevents disease progression in men undergoing radical prostatectomy. Eur Urol Suppl. 2019;18(1):e859. (Abstracts EAU19 – 34th Annual EAU Congress, Barcelona 15-19 March 2019)

16. VAN DER LEEST, M., CORNEL, E., ISRAEL, B., et al. Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naive men with elevated prostate-specific antigen: a large prospective multicenter clinical study. Eur Urol. 2019;75(4):570-578. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.023

17. WEINREB J.C., BARENTSZ, J.O., CHOYKE, P.L., et al. PI-rads prostate imaging - reporting and data system: 2015, version 2. Eur Urol. 2016;69(1):16-40. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.052

8.4. CANCERUL TESTICULAR (CT) (C62)

Popescu Constantin, Draguța Ilarion, Mustea Anatol, Piterschii Alexandru

CT constituie cea mai frecventă malignitate a bărbaților între 20 și 40 de ani. Multiple studii remarcă o creștere a morbidității acesteia în ultimele decenii, în special, în țările economic dezvoltate. Tumorile testicului sunt împărțite în tumori derivate din celulele germinale, tumori ale celulelor stromale și limfoame. Tumorile cu celule germinale reprezinta aproximativ 0,5% din totalul tumorilor la bărbați.

Seminomul testicular se dezvoltă la bărbați comparativ mai în vârstă, cu o incidență maximă în decada a IV-a de viață cu prezența potențialului metastatic mai redus decât tumorile nonseminomatoase.

Incidența standardizată globală a CT este de $1,5\%_{000}$. În general morbiditatea CT corelează mai bine cu factorii etnici/rasiali, decât cu locali – zona geografică. Cele mai mari rate din lume se înregistrează la populația din sudul Europei, indiferent de țară. În Danemarca și Norvegia se înregistrează morbiditatea de 25 ori mai ridicată comparativ cu populațiile africane sau asiatice. Morbiditate de CT în Danemarca este de $9,2\%_{000}$, în Norvegia – $12,7\%_{000}$. Cele mai reduse rate se regăsesc în sud-estul Asiei și în Africa cu valori a morbidității sub $1,0\%_{000}$. În SUA incidența de CT este de 4-5 ori mai ridicată la bărbații albi, comparativ cu cei de culoare. În Republica Moldova în anul 2018 – morbiditatea de CT era de $1,5\%_{000}$, morbiditatea constitue 0,3% din toate cancerele.

Mortalitatea CT. Gravitatea Ct rezultă și clinic apariția lui la bărbații tineri, media vârstei ar fi 27 ani, unde reprezintă 12% din decesele prin cancer, în comparație cu 0,5% la bărbații vârstnici. Poate cel mai agravant factor este diagnosticul tardiv, aproximativ în 35% din cazuri CT sunt diagnosticate în stadii depășite metastaZe. În Europa cele mai ridicate rate a mortalității sunt înregistrate în Ungaria și Bulgaria – $0,9\%_{000}$, iar cele mai scăzute în Finlanda și Spania – $0,2\%_{000}$. În România mortalitatea a fost de $0,5\%_{000}$. Morbiditatea și mortalitatea scăzută în Japonia.

Tratamentul CT a suferit modificări dramatice în ultimele decenii. Dacă în urmă cu 60 de ani prezența bolii metastatice însemna un prognostic dramatic, descoperirea radio- și mai ales, a chimiosensibilității celulelor tumorale a făcut din tratamentul neoplasiei cu celule germinale modelul pentru curabilitatea tumorilor solide. Supraviețuirea generală la 5 ani este de 95% din cancerele testiculare tratate și o îmbunătățire în ultimii ani cu utilizarea noilor scheme polichimioterapice ca rezultat al tratamentului eficient.

Mortalitatea rămâne ridicată în țările în care progresele terapeutice actuale nu pot fi disponibile în majoritatea cazurilor, precum în țările din America Centrală și Sud și din sudul și estul european.

Etiopatogenia CT.

Etiologia CT încă nu este precizată definitiv, dar un lucru este clar că se dezvoltă mai frecvent pe un testicul disgenziat decât pe testicul normal. Atrofia testiculară, indiferent de originea ei (ectopică, ischemică, virală, bacteriană) este în mod sigur favorizantă.

Factorii de risc sunt:

Criptorhidia. Rolul principal în dezvoltarea CT al celui timpuriu. Istoria apariției CT arată o potențială legătură între viața timpurie intrauterină și transformarea oncogenă. Carcinomul *in situ* (Cis) precursorul CT cu celule germinale provine cel mai probabil din celule germinale primordiale înaintea sau în timpul migrării lor spre șanțul genital embrionar.

Anomalii de dezvoltare. Există o asociere bine stabilită între anomaliile de coborâre a testicululi și CT. Aproximativ 10% din tumorile testiculare apar la pacienții cu istoric de criptorhidism, cea mai frecventă formă fiind seminomul. Riscul de a dezvolta o malignitate se aplică ambelor testicule și nu doar celor coborâte, totuși majoritatea savanților arată riscul cel mai crescut în cazul testicului intraabdominal și mai scăzut pentru cazurile cu testicul inghinal. Se recomandă de efectuat orhidopexia înainte de vârsta de doi ani.

Factorii genetici. Modificarea genetică caracteristică pentru CT este prezența izocromozomului brațului scurt al cromozomului 12, adesea întâlnit în cazurile sporadice de cancer, sugerând rolul geneticii în dezvoltarea malignității germinale. Rolul familial în apariția CT este de importanță majoră, atribuindu-i un risc de 6-8 ori dezvoltarea malignității.

Factorii de mediu. Un factor predispozant la CT este expunerea la pesticide și anumite profesii (pompierii, mecanicii), la radiații ionizante, temperaturi ridicate, dieta (metale grele în conținutul produselor alimentare).

Factorii sociali. La moment nu există un consens în ceea ce privește impactul statusului socio-economic, al educației sau a venitului familial în riscul de apariție a CT. Sunt studii care arată în țările economic dezvoltate o reducere de risc de dezvoltare a CT.

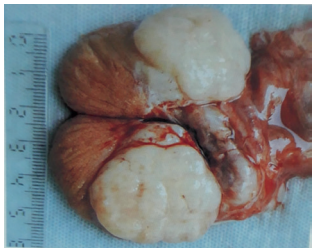
Atrofia testiculară. Asocierea criptorhidismului infertilității duce la creșterea riscului de dezvoltare a CT de 20-40 de ori, comparativ cu populația generală.

Atrofia poate fi rezultatul antecedentelor traumatice, tulburărilor hormonale sau infecțiilor virale.

Factorii endocrini. Sindromul Klinefelter, sindromul Dawn, sindroamele de testicul feminizat, de persistența canalului Mullerian și hemafrodismul adevărat sunt considerate stări patologice cu risc majorat pentru CT. Tulburările endocrine complexe sporesc riscul de CT la rudele de gradul I ale bolnavilor cu sindrom Klinefelter de 6-10 ori față de populația masculină generală. Același sindrom este asociat cu risc crescut de localizare mediastinală a tumorilor germinale. (2-3-4)

Clasificarea histologică (VOZ, 2010).

1. Cancer *in situ;*
2. Seminom (spermatoetică trofoblastă);
3. Cancer embrionar;
4. Coriocarcinomul;
5. Teratom;



6. Tumorile de sac Yolk;
7. Tumorile mixte (mai multe variante histologice).

Termenul de ”seminom *in situ*” ar presupune o limitare a leziunii ca precursor al tumorilor seminomatoase. În prezent, terminologia acceptată și larg folosită este de neoplazie intratubulară cu celule germinale. Din punct de vedere macroscopic, nu există modificări sugestive pentru ”cancer *in situ*”, uneori se observă aspecte de fibroză a parenchimului sau modificări de atrofie. Din punct de vedere microscopic în caz de ”cancer *in situ*” este prezența de celule germinale atipice la nivelul tubular semisferei, în imediata vecinătate a membranei bazale. Distribuția leziunilor este caracteristic focală, cu zone libere de modificări, alternând cu zone afectate. Celule cu nuclee mari, cu conturul neregulat, 1-2 nucleoli și citoplasmă clară, periodic acid – Schift (PAI) pozitivă. Celulele atipice prezintă anomalii genetice comune cu tumorile invazive, dar multiplicările brațului scurt al cromozomului 12 sunt absente.

Importanța depistării leziunii reiese din faptul că la 5 ani de la momentul diagnosticului aproximativ 50% dintre pacienții diagnosticați cu ”cancer *in situ*” vor dezvolta tumori invazive cu celule germinale (Skakkeback N. E.), iar la 8 ani procentul acestora depășește 90% (Skakkeback N. E.).

Seminomul. 55-60 % din toate tumorile testiculare. Macroscopic testiculul este de obicei mărit în volum, însă tumora se poate dezvolta și într-un testicul atrofic. Caracteristic este prezența unei tumori unice cu aspect lobulat, care proemină pe suprafață de secțiune. Culoarea variază de la cenușiu-albicios până la un aspect razat. Tumora este de cele mai multe ori bine delimitată, foarte rar cu invazie paratesticulară. Rareori sunt prezenți noduli tumorali multipli cu aspect asemănător celui descris anterior.

Microscopic – arhitectura tumorală este difuză sub formă de plaje celulare tumorale, delimitate de benzi stromale. Alte aspecte sunt reprezentate de zone cu aspect lobulat, micronodulare sau trabeculare. Aspectul celular este diferit, celulele sunt de talie mare, uniforme, cu membrana celulară bine vizibilă. Citoplasma este clară, iar nucleul are un contur neregulat și nucleoli proeminenți, cu mitoze diferite, ușor apreciate.

Variantele de seminom testicular sunt:

1. Seminomul cu celule sincițiotrofoblastice cu diferit grad de agresivitate
2. Seminomul spermatocitic cu diferit grad de agresivitate.

Cancerul embrionar. Macroscopic tumoră nodulară mai mică de obicei ca tumorile seminomatoase și rare ori implică în totalitate tot testiculul. Limita macroscopică a tumorii este mai puțin conturată, iar extensia extratesticulară este mult mai frecventă, ca și prezența zonelor necrotice și hemoragice.

Microscopic. Creșterea tumorală este sub formă de plaje celulare coezive, mimând un aspect epitelial. Se pot observa pseudopapile sau papile, ori cu aspect

tubuloglandular. Componența stromală poate varia atât în compoziție celulară cât și în densitate. Celulele tumorale sunt poligonale, pleomorfe, nediferențiate, cu importante suprapuneri nucleare și numeroase mitoze atipice.

Corioncarcinomul. Macroscopic dimensiunea testiculară este adesea nemodificată, ocupând parțial țesutul testicular. Centrul leziunii are un aspect roșiatic dat de zonele extinse de hemoragie, iar la periferie cu zone albicioase. Uneori sunt prezente zone de regresie pigmentate brun, ce poate înlocui tumora în totalitate.

Microscopic – tumora se carcterizează printr-un amestec de celule mononucleate, monotone, poligonale cu o dispoziție ordonată, limite intercelulare nete și citoplasma clară și celule multinucleate cu citoplasma abundentă eozinofilă, nuclee neregulate fără limite intercelulare vizibile, cu zone de hemoragii și necroze.

Teratoamele. Macroscopic – tumora este de obicei net delimitată față de parenchimul adiacent. Pe secțiune se observă un amestec de zone cu aspect solid de consistență variabilă, precum și arii chistice. Pot fi prezente zone de consistență dură corespunzătoare calcificărilor sau țesutului osos, fire de păr, țesut cerebral și zone pigmentate și chisturi de diferit calibru.

Microscopic – aspectul omogen descris este rezultatul amestecului de elemente derivate din cele trei linii embrionare. Din cadrul componentelor epiteliale, cel mai frecvent sunt prezente epiteliu de tip scuamos, intestinal, respirator sau insule uroteliale.

Sunt posibile mai multe tipuri histologice de CT. Sunt posibile aproape orice combinații de tipuri histologice (tumori mixte): a) carcinom embrionar și teratom; b) seminom cu teratom; c) cancer embrionar cu seminom; d) corioncarcinom, teratom, seminom, cancer embrionar.

Clinica. Clinica în CT este foarte variată, unele înșelătoare, care pun multe probleme de diagnostic diferențial. Triada simptomelor: volum – consistență indolență se apreciază de cele mai multe ori indicând malignitate. Afirmația devenită clasică, conform căreia ”orice testicul mare, greu și nedureros, care atârnă de funiculul spermatic normal este cancer” nu în toate cazurile a corespuns și în unele cazuri s-au produs erori. Totuși CT se poate prezenta și sub alte aspecte clinice:

a) modificarea consistenței limitată la o anumită zonă din glandă de volum normal;

b) hematocel care apare după un traumatism local neînsemnat care face greu de apreciat caracteristica testicului;

c) hidrocel tensionat care poate masca tumora glandului ceea ce ne obligă să fim prudenți în cazul dat;

d) durerea testiculară reprezintă un alt semn care atrage atenția asupra tumorii locale, fie ca un semn izolat, fie însoțind modificarea de volum;

e) semne legate de prezența metastazelor (dureri lombare și abdominale, simptomele digestive, intestinale, renale, hemoptizie, edeme).

Stadializarea tumorilor testiculare TNM

Stadializarea presupune determinarea răspândirii procesului tumoral local și la distanță, și a nivelului markerilor tumorali.

Clasificarea TNM

Tumora primară

pTx – tumora primară nu a fost evaluată

pT_0 – absența elementelor maligne de la nivel testicular (ex: histologie cicatrială testiculară)

pTis – neoplazie intratubulară cu celule germinale

pT_1 – tumoră testiculară limitată la testicul și epididim fără invazie limfoganglionară, tumora poate invada tunica albuginee, dar nu tunica vaginală

pT_2 – tumoră testiculară limitată la testicul și epididim, cu invazie limfoganglionară sau invazie a tunicii vaginale

pT_3 – tumoră testiculară cu invazia cordonului spermatic, cu sau fără invazie limfoganglionară

pT_4 – tumoră testiculară invadată în scrot

Statusul clinic al ganglionilor regionali

Nx – status limfoganglionar regional nedeterminat

N_0 – absența metastazelor în ggl regional

N_1 – metastază limfoganglionară regională cu diametru < 2 cm, unică sau multiplă

N_2 – metastază limfoganglionară regională cu diametrul între 2 și 5 cm, sau determinări secundare multiple (mai mult de 5 noduli), cel puțin un nodul mai mare de 2 cm, dar nici unul > 5 cm sau extensie extracapsulară la nivelul limfoganglionărilor

N_3 – metastază ganglionară cu diametrul > 5 cm

M_0 – metastaze la distanță absente

M_1 – Metastaze la distanță prezente

M_{1a} – metastaze la nivelul limfoganglionară non-regionali sau pulmonare

M_{1b} – metastaze în alte regiuni

Markerii tumorali serici

Sx – absența determinării nivelului markerilor tumorali

S_0 – nivelul normal al markerilor tumorali

	LDH	hCG (mlU/ml)	AFP (ng/ml)
S1	<1,5 XN	şi <5000	şi <1000
S2	1,5-10 x N	sau 5000-50 000	sau 1000-10 000
S3	>10 x N	sau >50 000	sau >10 000

Stadializarea clinică TNM

Stadiul 0	pTis	N_0	M_0	S_0
Stadiul I	pT1-T4	N_0	M_0	Sx
Stadiul IA	pTl	N_0	M_0	S_0
Stadiul IB	pT2-T4	N_0	M_0	S_0
Stadiul IS	Oricare pT/TX	N_0	M_0	S_1-S_3
Stadiul II	Oricare pT/TX	N_{1-3}	M_0	Sx
Stadiul IIA	Oricare pT/TX	N_1	M_0	S_0
	Oricare pT/TX	N_1	M_0	S_1
Stadiul IIB	Oricare pT/TX	N_2	M_0	S_0
	Oricare pT/TX	N_2	M_0	S_1
Stadiul IIC	Oricare pT/TX	N_3	M_0	S_0
	Oricare pT/TX	N_3	M_0	S_1
Stadiul III	Oricare pT/TX	Oricare N	M_{1a}	S_x
Stadiul IHA	Oricare pT/TX	Oricare N	M_{1a}	S_0
	Oricare pT/TX	Oricare N	M_{1a}	S_1
Stadiul IIIB	Oricare pT/TX	N_{1-3}	M_0	S_2
	Oricare pT/TX	Oricare N	M_{1a}	S_2
Stadiul IIIC	Oricare pT/TX	N_{1-3}	M_0	S_3
	Oricare pT/TX	Oricare N	M_{1a}	S_3
	Oricare pT/TX	Oricare N	M_{1b}	Oricare S

Mulți își descoperă CT întâmplător fără să acuze nici o suferință locală ori generală, adresându-se la medic cu alte maladii.

Diagnosticul. Tumora testiculară se prezintă cel mai frecvent ca o formațiune nedureroasă situată la nivelul scrotului, palpabilă în majoritatea cazurilor din pacienți. Durerea testiculară poate apărea în aproximativ 10% din cazuri, în situațiile ce duc la creșterea rapidă a volumului testicular sau la infarct datorită evoluției locale rapide.

Evaluarea testicului trebuie efectuată la ambele gonade din punct de vedere a mărimii consistenței și a prezenței maselor intra- sau extratesticulară. Orice masă fermă intratesticulară ridică suspiciunea malignității și necesită investigații profunde. Prezența concomitentă a hidrocelului poate împiedica o evaluare completă a gonadei, motiv pentru care este indicația utilizării USG ori RMN scrotal.

Examenul clinic trebuie să aprecieze mase palpabile abdominale, inghinale, ginecomastia și adenopatiile supraclaviculare, auscultația toracală pentru determinarea metastazelor pulmonare.

USG scrotală în majoritatea cazurilor tumorilor testiculare apreciază ferm diagnosticul. USG poate determina localizarea tumorii intra – ori extratesticulară, mase bine conturate, hipoecogene, unice ori multiple.

CT – Angio-CT reprezintă modalitatea cea mai eficientă și noninvazivă de evaluare a retroperitoneului și a pelvisului. Determinările secundare inghinale sau iliace sugerează mai degrabă diseminare limfatică scrotală sau mai rar, retrogradă în cazuri cu boală avansată.

CT are valoare deosebită în monitorizarea pacienților după terapia primară. În cazul urmăririi oncologice se preferă monitorizarea pacientului în același serviciu, cu evaluări consecutive seriate realizate la același specialist în imagistică.

RMN. Oferă detalii anatomice satisfăcătoare ale retroperitoneului, dar doza ridicată de radiații necesară, vârsta tânără a pacienților și necesitatea de investigații repetate în timpul supravegherii îndelungate au condus la investigarea prin RMN ca alternativă în evaluarea aprecierilor metastatice.

RMN testicular poate oferi detalii adiționale investigației ultrasonografice scrotale, oferind imagini de calitate superioară în orice plan. Sensibilitatea metodei se apropie de 100% și specificitatea de 87,5%, iar în cazurile folosirii substanțelor de contrast se mărește până la 92,8%.

RMN cerebral cu contrastare intravenoasă se recomandă la bolnavii cu un nivel ridicat de hCG (peste 50.000 mIU/ml sau metastaze multiple în plămâni) datorită riscului mare de afectare metastatică a creierului (8).

PET – CT (tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorodezoxiglucoză). Are o ușoară superioritate față de CT, mai ales în cazurile cu adenopatii abdominale. Un rezultat PET pozitiv nu reprezintă certitudine diagnostică, valoarea predictivă pozitivă fiind în continuare redusă.

Imagistica toracelui. Toți pacienții cu CT (cancer testicular) trebuie evaluați imagistic toracic din motivul frecvențelor metastatice, mai ales în cazul non-seminomului. Efectuarea CT toracic este recomandată pacienților cu niveluri ridicate ale markerilor tumorali după polichimioterapie sau cu boală metastatică evidențiată clinic ori imagistic, sau în caz de radiografie pulmonară suspectă.

Markerii tumorali

Alfafetoproteina (AFP) este o glicoproteină cu masă moleculară de 70000 Daltoni. Timpul de îmbunătățire serică este de 4-6 zile. În normă AFP se produce de testicule și ficat la embrion, iar producția se micșorează după naștere. La adulți nivelul AFP – 1-10 kU/l.

Pacienții cu CT prezintă un nivel majorat de AFP, în cazul pacienților cu seminom, valorile AFP sunt întotdeauna în normă.

Gonadotropina corionică umană (HCG) este o glicoproteină cu masa moleculară de 38000 Daltoni, cu timp de înjumătățire de aproximativ 24 ore, care conține două substanțe: alfa și beta. Bărbații adulți normal nu prezintă un nivel crescut de acest marker, limitele normei sunt 0-500 UI/I. Nivelul HCG crescut este prezent în peste 50% cazuri de cancer testicular nonseminom și 20% cu seminom.

Lactat dehidrogenaza (LDH) este o enzimă celulară cu masă moleculară de 134000 Daltoni, prezentă sub formă a cinci izoenzime întâlnite în mușchi, ficat, rinichi și creier. Nu este specific CT, dar are o asociere strânsă cu prognosticul și este un element cheie în sistemul de stadializare al tumorilor nonseminomatoase. LDH are valoare limitată în monitorizarea oncologică pentru depistarea reșuturilor întrucât creșterile false pozitive sunt frecvente.

Biopsia testiculară. Cea mai importantă investigație rămâne în mod indiscutabil biopsia testiculară, singura capabilă să precizeze diagnosticul. Certitudinea o dă numai examenul microscopic. Biopsia testiculară se execută într-un singur mod: pe cale inghinală se exteriorizează testiculul în plagă, se clampează funiculul spermatic, se efectuează orhidotomia largă, care deschide testiculul ca o carte. Se recoltează țesut suspect și se așteaptă răspunsul histologic. Dacă aceasta confirmă cancerul, vom proceda radical. În caz de absență a malignității testiculului se închide albugineea cu surjet de Vicril și se repune testiculul în bursă. Orice alt fel de biopsie, prin aspirație cu ac fin, prin puncția cu ac tăitor, etc. este nu numai insuficientă, dar și contraindicată pentru măsura de securitate oncologică.

Diagnosticul diferențial.

Examinarea inițială reușește să stabilească diagnosticul corect în doar 75% din cazuri, conducând la întârzieri în tratament, sau examinări eronate. DD trebuie să includă torsiunea testiculară, epididimita, orhita, hematomul testicular sau tumorile paratesticulare benigne sau maligne.

Epididimita și orhiepididimita acută sunt cele mai frecvente cauze de diagnostic eronat. Epididimita este caracterizată prin epididim crescut în volum, dureros, decelabil palpatoric față de testicul. Inflamația persistentă se poate extinde la gonadă, ducând la indurația acesteia și la sensibilitate locală, debut acut al bolii, febră majorată, eliminări purulente din uretră, dizurie.

Hidrocelul reprezintă a doua cea mai frecventă cauză de diagnostic eronat. USG scrotală este metoda de elecție pentru diagnostic. Transiluminarea scrotală poate fi utilă nu în toate cazurile.

Diagnosticul diferențial cu leucemii acute sau limfoame cu infiltrarea testicului sau a cordonului spermatic, hernie inghinală, varicocel, spermatocel se efectuează mai rar.

Formațiunea tumorală intratesticulară de consistență dură trebuie considerată neoplasm până la proba contrarie și investigată imagistic. În cazul existenței suspiciunii clinice de orhiepididimită acută, pacientul trebuie reevaluat la 2-4 săptămâni după tratamentul antibacterian.

Persistența creșterii în volum a testicului sau a durerii trebuie investigat ecografic, markerii tumorali apreciați.

Chisturile epidermoide și formațiunile intratesticulare benigne sunt de obicei de dimensiuni mici, situate sub albuginee și necesită de stabilit diagnosticul definitiv prin examenul histopatologic.

Tratamentul CT.

Orhidectomia inghinală. La majoritatea pacienților cu CT tratamentul se începe cu tratament chirurgical – orhidectomia inghinală (orhidfuniculectomia). Accesul se efectuează prin regiunea inghinală înlăturându-se testicul și funicul până la peritoneul abdominal.

În cazurile, când se suspectă cu CT la investigațiile obiective, USG, CT este indicat revizia chirurgicală prin acces inghinal. În caz când diagnosticul se adeverește se efectuează orhidectomia inghinală, dar, dacă diagnosticul nu este clar, se efectuează biopsia extemporanee ori excizia tumorii cu histologie de urgență.

Cazurile de CT cu nivel majorat a markerilor tumorali până la operație și lipsa datelor de proces metastatic trebuie de monitorizat cazul după operație. Reducerea nivelului markerilor este pentru AFP de 7 zile, iar a HCG mai puțin de 3 zile.

Operațiile organomenajante. Prezența CT bilateral sincron ori cancerul unicului testicul cu nivelul normal de testosteron este indicată operația organomenajantă.

În cazul, când în rezultatul morfologic se depistează carcinomul intraductal, se recomandă de efectuat radioterapia la partea rămasă de testicul, ca în cazurile carcinomului intraductal al unicului testicul.

Chimioterapia pe indicații vitale.

Pacienții în stare gravă, din cauza procesului metastatic al CT cu nivel majorat a AFP ori HCG este indicat de început tratamentul chimioterapic fără precizarea morfologică a diagnosticului. Tratamentul chirurgical se va efectua la sfârșitul chimioterapiei. Planul de tratament mai departe depinde de rezultatul morfologic a CT. Schemele de tratament a seminomului și nonseminomului diferă una de alta. Dacă, în caz că, s-a stabilit diagnosticul de seminom, dar este majorat nivelul de AFP, atunci tratamentul se efectuează ca la nonseminom, aceasta se întâmplă cel mai des când este prezența tumorii testiculare polimorfe.

Tratamentul carcinomului intraductal (*in situ*) testicular. La pacienții cu cancer germinogen testicular în testicului contralateral se depistează în 5% de cazuri de cancer in situ. Indicații la biopsie testiculară este vârsta mai mică de 40 de ani, prezența

testiculului atrofiat, criptorhism în anamnestic, spermatogeneză dificitară. De obicei se efectuează biopsia într-un moment cu orhidfuniculectomie.

Sunt trei opțiuni în tratamentul unicului testicul după operație menajantă – orhifuniculectomia, radioterapia și supraveghere. Orhidectomia inghinală și radioterapia permite însănătoșirea pacientului în caz de cancer *in situ*, dar conduce la infertilitate. La pacienții care doresc copii se indică monitorizarea prin USG testiculară.

Tratamentul seminomului în stadiul I.

În cazurile când diagnosticul a fost verificat morfologic la orhidectomia inghinală și sunt în normă indicii AFP și în lipsa metastazelor după investigațiile corespunzătoare sunt 3 principii de tratament: a) radioterapia ggl paraaortali și ggl bazinului homolateral; monochimioterapia cu carboplatin; c) supraveghere dinamică.

Radioterapia. Radioterapia adjuvantă este componentul în standardul tratamentului seminomului stadiul I după orhifuniculectomie. Zonele de radioterapie sunt ggl paraaortali, paracavali și iliaci din partea localizării tumorii. Contraindicație la radioterapie este rinichiul în formă de potcoavă, colită nespecifică, maladia Crohn.

Chimioterapia adjuvantă. Alternativă la radioterapia adjuvantă este monochimioterapia cu carboplatin. Superioritatea carboplatinului față de radioterapie este timpul redus de tratament și micșorarea incidenței cancerului testiculului contralateral.

Supravegherea în dinamică. Metoda dată este aplicată în cazurile când nu este posibil de efectuat radioterapia – rinichi în formă de potcoavă, colită ulceroasă nespecifică, maladia Crohn, radioterapia spațiului retroperitoneal anamnestic. Cel mai frecvent este folosită metoda CT pentru supravegherea ggl retroperitoneali timp îndelungat.

Tratamentul seminomului în stadiul II A/B. După tratamentul chirurgical care a permis aprecierea diagnosticului de seminom cu indicii în normă a AFP și ggl majorați neînsemnat paraaortali este necesar de efectuat radioterapia la ggl paraaortali și iliaci contralateral. Radioterapia se efectuează în regim standard câte 2 Gy 5 zile pe săptămână până la DS – 30 Gy în stadiul IIA și 36 Gy stadiul IIB.

Pentru a aprecia efectul tratamentului peste 3 luni se indică CT abdominal și a bazinului mic și poate fi reperul de monitorizare.

Chimioterapia. La pacienții cu CT și prezența N2 și la pacienții care sau refuzat de radioterapie se indică chimioterapia după schema BER (Bleomicină, Etopozid, Cisplatin) 3 cure sau 4 cure după schema EP.

Tratamentul CT nonseminom în stadiul I. Supraviețuirea pacienților cu CT nonseminom germinogen în stadiul I este de 99% și nu depinde de tactica de tratament în condițiile dacă va fi efectuată corect. Prezența invaziei vasculare în tumora primară este cel mai important factor negativ în prognosticul maladiei. Prin prezența invaziei vasculare recidiva ori progresarea bolii este de 2 ori mai frecventă decât în cazurile fără prezență.

Tratamentul în stadiul IA/B ($pT_{1-4}N_0M_0$). Sunt 3 variante de tratament după orhidectomie inghinală cu CT nonseminom – chimioterapia adjuvantă 2 cure după schema BEP: limfadenectomia retroperitoneală – se înlătură ggl paraaortali, paracavali de la vasele renale până la artera iliacă externă; supravegherea în dinamică la pacienții cu risc scăzut de progresare.

Tratamentul CT în stadiul IS ($pT_{1-4}N_0M_0S_{1-3}$). După orhidectomia inghinală pe motiv de cancer testicular nonseminom este indicat de repetat analizele la AFP și HCG cu scop de monitorizare. Dacă nivelul markerilor nu s-au normalizat sau s-a majorat atunci la pacient este prezența metastazelor de diferit nivel. La pacienții din grupa dată este indicat 3 cure de PCT după schema BEP.

Tratamentul CT nonseminom în stadiul IIA/B. După orhidectomia inghinală care arată morfologia nonseminom în caz de indicii AFP și HCG în normă se indică supravegherea în dinamică ori biopsia ggl retroperitoneali, iar în caz când sunt majorați indicii AFP și HCG se indică tratament chimioterapic după schema BEP patru cure.

Biopsia ggl retroperitoneali. În cazul când s-a depistat în bioptat metastaze se indică 3 cure de PCT după schema BEP, iar în caz de lipsa metastazelor se indică monitorizarea pacientului.

Tratamentul pacienților cu CT IIC/stadiul III. Pentru a trata acești pacienți corect este necesar de internat urgent în secția specializată a centrului oncologic sub supravegherea medicilor specialiști în problema dată cu un stagiu bogat de lucru. De început terapia specifică cât mai urgent.

Tratamentul standard a CT germinogen în stadii avansate cu prognoză favorabilă este de 3 cure BEP ori 4 cure după schema EP cu interval de 21 zile între cure.

În caz de prognostic intermediar se efectuează 4 cure de BEP în calitate de tratament optimal. În caz de prognostic nefavorabil se recomandă 4 cure BEP sau în unele cazuri VIP cure.

Monitoringul efectului terapeutic. După fiecare cură de tratament se efectuează CT – control. În caz de majorare a indicilor AFP și HCG în timpul chimioterapiei, independent de rezultatul Angio-CT – este necesar de efectuat chimioterapia de a doua linie. Pacienții care au majorarea markerilor tumorali în timpul tratamentului ori în perioada a celor 4 săptămâni după chimioterapia cu prezența cisplatinului are un prognostic nefavorabil.

Dacă în timpul tratamentului are loc micșorarea markerilor cu majorarea metastazelor, atunci trebuie de întrerupt tratamentul chimioterapic și extirpată tumora metastatică. Toate tumorile metastatice trebuie înlăturate chirurgical, iarăși de început chimioterapia de linia a doua numai în caz de majorarea indicilor AFP și HCG.

Tratamentul recidivelor. În caz de recidive a seminomului după radioterapie

tactica și prognosticol nu se diferențiază de la cazurile avansate. Chimioterapia pe bază de cisplatin tratează >90 % de pacienți.

Dacă recidiva maladiei s-a dezvoltat la pacienții cărora l-ea fost indicată chimioterapia pe schema BEP, aplicarea schemei cu cisplatin de linia a doua duce la supraviețuirea la 50% pe timp îndelungat, schema de elecție este VIP, Vell, TIP în număr de 4 cure. Toate aceste scheme au aproape aceeași eficacitate. Pacienții cu progresare de seminom trebuie să fie tratați în secții speciale cu o bogată experiență în tratamentul acestor pacienți.

Nonseminom. Progresarea maladiei la pacienții cu CT nonseminom după prima linie este indicat 4 cure după schema VIP, Vell sau TIP, dar cea mai eficace se socoate schema TIP. Folosirea în combinație mai mult de 3 preparate mărește toxicitatea fără ameliorarea rezultatelor tardive. În calitate de a treia linie se poate de indicat următoarele scheme: Paclitaxel + gemcitabin, Gemcitabin+oxaliplatin sau Paclitaxel + Gemcitabin+ Cisplatin.

Terapia de substituție hormonală se efectuează la toți pacienții după funiculorhidectomie bilaterală pe tot parcursul vieții. În caz de funiculectomie unilaterală se indică testosteron, în cazul, când nivelul testosteronului din sânge este scăzut și sunt prezente simptome clinice corespunzătoare.

Chimioterapia în tumorile testiculare. Descoperirea chimiosensibilității tumorilor testiculare este una dintre marile realizări ale oncologiei, permițând o rată mare de curabilitate chiar în cazurile metastatice. Cele mai multe regiuni includ cisplatina care a fost combinat cu succes cu Vinblastin și Bleomicin (PVB). Altă combinație de chimiopreparate cu succes a fost Etopozid cu Cisplatin și Bleomicin (BEP) care este mai puțin mielotoxic.

Prezența agresivității crescute a tumorilor nonseminomatoase, identificarea unui nivel crescut al markerilor tumorali – AFP și HCG sau prezența histologiei polimorfe impune tratarea cazului ca tumoră germinală nonseminomatoasă.

Scheme terapeutice:

1. Prima linie

Regimuri chimioterapeutice	**Dozaj**	**Numărul de cicluri**
Carboplatin (stadiul I, seminom)	Carboplatin AUC7	1 sau 2 cicluri
Bleomicina + Etopozid + Cisplatin (BEP, 5 zile ciclul)	Bleomicina: 30 U sau 30mg i/v ziua 1, 8, 15 sau ziua 2, 9, 16 Etopozid (VP -16): 100mg m^2/zi i/v – 5 zile consecutiv Cisplatin (CDDP): 20 mg m^2/zi i/v – 5 zile consecutiv	3 sau 4 cicluri la interval de 21 de zile

Etopozid + Cisplatin (EP, 5 zile ciclul)	Etopozid (VP -16): 100mg m^2/zi i/v – 5 zile consecutiv Cisplatin (CDDP): 20 mg m^2/zi i/v – 5 zile consecutiv	4 cicluri la interval de 21 de zile
Etopozid + Ifosfomidă + Cisplatin VIP (cu afectări pulmonare)	Etopozid (VP -16): 75mg m^2/zi i/v – 5 zile consecutiv Ifosfamidă 1,2g/m^2/zi i/v – 5 zile consecutiv Cisplatin (CDDP): 20 mg m^2/zi i/v – 5 zile consecutiv	4 cicluri la interval de 21 de zile

2. Chimioterapie de linia II

Regimuri chimioterapeutice	**Dozaj**	**Numărul de cicluri**
Vinblastin + Ifosfamidă + Cisplatin VeIP (pacienți ce au primit anterior Etopozid)	Vinblastin: 0-11 mg/m^2/zi i/v – 2 zile consecutiv Ifosfamidă: 1,2 g/m^2/zi i/v – 5 zile consecutiv Cisplatin (CDDP): 20 mg m^2/zi i/v – 5 zile consecutiv	4 cicluri la interval de 21 de zile
Paclitaxel + Ifosfamidă + Cisplatin TIP	Paclitaxel: 250 mg m^2/zi i/v – prima zi Ifosfamidă: 1,5 g/m^2/zi i/v–ziua 2, 3, 4, 5 Cisplatin (CDDP): 25 mg m^2/zi i/v – ziua 2, 3, 4, 5	4 cicluri la interval de 21 de zile
	Dozaj crescut	
Carboplatin + Etopozid	Carboplatin: 700 mg/m^2/zi i/v Etopozid: 750 mg/m^2/zi i/v	2 cicluri
Paclitaxel + ifosfamidă Carboplatin + Etopozid	Paclitaxel: 200 mg m^2/zi i/v – lent în 24 ore ziua 1 Ifosfamidă: 2000 mg/m^2/zi i/v – în 4 ore, ziua 2, 3, 4 sub monitorizare Mesna 2 cicluri la interval de 14 zile, apoi Carboplatin AUC 7-8 i/v în 1 oră, ziua 1, 2, 3 Etopozid: 400 mg/m^2/zi i/v – ziua 1, 2, 3 sub pprotecția perfuziei periferice cu celule stem – 3 cicluri la interval de 14 – 21 de zile	2-3 cicluri

Prognosticolul CT.

Tumorile seminomatoase pure au un prognostic mai bun. Tumorile nonseminomatose au un prognostic mai rezervat, fiind cel mai agresiv corioncarcinomul pur. Teratoamele dezvoltate la copii au un prognostic excelent, iar cele dezvoltate la vârsta de adult trebuie considerate maligne. Evoluția tumorilor mixte este similară celor din grupul tumorilor nonseminomatoase, componentului cel mai agresiv. Prognosticul CT este direct dependent de nivelul markerilor tumorali cu cât mai mărit este nivelul de AFP și HCG cu atât este mai sever, nefavorabil.

Prognoza maladiei în caz de CT depinde de stadiu, forma histologică a tumorii. Cele mai favorabile tipuri sunt seminoamele tipice și cea spermatocitică. Unul din factorii de prognostic major este prezența ori lipsa invaziei vasculare și limfatice, tumora mică primară, viteza cu care se micșorează nivelul markerilor tumorali după funiculorhidectomie. În stadiul II principalul factor prognostic este mărimea și numărul metastazelor retroperitoneale. Pacienții cu invazia tumorală vasculară au un risc de recurență de aproximativ 50%, în timp ce fără aceste maninfestări - aproximativ 20% (10).

În caz de stadiul III factorul principal de prognostic este nivelul markerilor tumorali și cât de repede se micșorează sub acțiunea chimioterapiei, tipul morfologic al tumorii, numărul și mărimea metastazelor în plămâni, vârsta, starea generală a pacientului și schemele de tratament utilizate.

Chimioterapia are o acțiune nocivă asupra spermatogenezei, restabilirea completă apare peste 4-5 ani după chimioterapia folosită, și nu influențează negativ asupra copiilor născuți de la toți pacienții tratați de CT.

Profilaxia tumorilor testiculare.

Profilaxia primară. În pofida creșterii morbidității CT în ultimele decenii, etiologia a rămas necunoscută și în consecință, din punct de vedere al sănătății publice, nu se pot adopta măsuri de profilaxie primară.

Corectarea chirurgicală a criptorhidismului înainte de pubertate reduce considerabil riscul de CT, fiind singura măsură cunoscută de profilaxie primară la ora actuală.

Profilaxia secundară. Educația și informația populației despre semnele și simptomele din stadiul incipient, precum tumefierea testiculară, în majoritatea cazurilor nedureroasă evidențiată prin autoexaminare. De efectuat USG testicular odată în an la bărbații din grupele de risc majorat: criptorhidie, disgenezie testiculară, atrofie testiculară.

Se recomandă mai mult de atras atenție din partea specialiștilor urologi și chirurgi în fața simptomelor sugestive pentru CT la adolescent sau adult.

Profilaxia terțiară a CT. Consecințele adoptării unui tratament eficient al CT sunt evidente, fiind obiectivate prin reducerea mortalității în țările dezvoltate, care dispun de riscurile necesare. Mortalitatea rămâne ridicată în țările slab dezvoltate, în care se poate de micșorat rata de mortalitate prin finanțări adecvate în vederea formării personalului medical de specialitate și asigurării resurselor necesare pentru diagnostic și tratament.

Bibliografie

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer.2013 Apr;49(6):1374-403.
2. Garner, M. J., Turner, M. C., Ghadirian, P. & Krewski, D. Epidemiology of testicular cancer: an overview. [book auth.]. Int. J. Cancer (2005) 116 331–339.
3. Chieffi P, Franco R, Portella G. Molecular and cell biology of testiculargerm cell tumors. Int Rev Cell Mol Biol 2009;278:277–308.
4. Hemminki K, Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. Int J Androl.2006 Feb; 29(1):205-10.
5. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Буланов А.А., с соавт. Метастазы герминогенных опухолей в головной мозг. Опыт Российского онкологического центра. Онкоурология, 2013 (4): с.59-71.
6. C. Kollmannsberger, T. Tandstad, P. Bedard, et al. Characterization of relapse inpatients with clinical stage I (CSI) nonseminoma (NS-TC) managed with active surveillance (AS): A large multicenter study. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 4503).
7. Герминогенные опухоли у мужчин. Клинические рекомендации МКБ 10: С38/С48/С62 Возрастная категория: взрослые Год утверждения: 2018 (пересмотр каждые 3 года)

8.5. CANCERUL PENIAN (CP) (C60)

Popescu Constantin, Draguța Ilarion, Mustea Anatol, Duda Boris

Cancerul penian sau cancerul de penis, este o formă relativ rară de cancer care afectează pielea și țesuturile penisului.

Epidemiologia. Cancerul penian este rar întâlnit în țările occidentale, dar mult mai răspândit în Asia, Africa și America de Sud, unde constituie 10-20% din numărul total de cancere diagnosticate la bărbați, morbiditatea fiind de 2,3–8,3 cazuri la 100 000. În țările economic dezvoltate incidența CP este de 0,5-1,8 cazuri la 100 000 bărbați. În Statele Unite rata globală de incidență, ajustată pe grupe de vârstă, a înregistrat o scădere continuă în perioada 1973-2002, de la 0,84 cazuri la 100 000 de bărbați în 1973-1982 la 0,69 în 1983-1992 și, respectiv, 0,58 cazuri în 1993-2002. În Europa incidența generală a CP a fost stabilă din anii 1980 până în 2013. O incidență crescută a cancerului penian (21%) a fost observată în Danemarca și Marea Britanie în perioada 1979-2009.

În Republica Moldova incidența CP este de 0,8-1,0 la 100 000 bărbați. Cel mai mic nivel de morbiditate se întâlnește în Israel (0,1 cazuri la 100 000 bărbați).

Cel mai frecvent morbiditatea este întâlnită la persoanele cu vârsta de 50-70 de ani, deși poate să apară și la orice vârstă. Incidența cancerului de penis crește odată cu vârsta, atingând rata maximă în al șaselea deceniu, însă afecțiunea poate fi întâlnită și la bărbații mai tineri.

Factorii de risc. Printre factorii de risc care favorizează apariția CP se numără fimoza, infecția cu virusul papiloma uman (HPV), maladiile inflamatorii cronice ale glandului penian și prepuțului, igiena penianǎ necorespunzătoare și fumatul. În unele cazuri CP poate să apară în lipsa acestor factori de risc și invers, prezența unuia sau a mai multor factori de risc nu înseamnă neapărat dezvoltarea acestui tip de cancer.

Fimoza. Bărbații cu fimoză au un risc mai mare de a dezvolta cancer la nivelul penisului - 25-60% cazuri. Conform datelor unor cercetători, prezența fimozei crește riscul apariției CP de 3,4-16 ori. Circumcizia la vârstă mică reduce de 3-3,2 ori riscul de apariție a CP. Prezența fimozei nu neapărat duce la apariția CP, dar deseori smegma acumulată este cauza inflamației cronice a prepuțului sau a capului penisului, ducând la displazie, care poate evolua în timp spre cancer invaziv. Nu există date suficiente pentru a demonstra proprietățile cancerigene ale smegmei, sunt multe păreri contradictorii.

Infecția cu HPV. Infecția persistentă cu HPV este asociată cu riscul de a dezvolta CP. Investigațiile efectuate de mai mulți cercetători au demonstrat că 55-81% din cazurile de cancer penian au etiologie virală, cel mai des fiind implicate tipurile oncogene HPV 16 și HPV 18. Se consideră că prezența tipului HPV 16 ar avea rezultate mult mai favorabile în tratament și prognostic. Mulți autori consideră că pentru progresarea infecției cu HPV în cancer este necesară prezența mai multor factori de risc.

Procesele inflamatorii cronice ale glandului penian și prepuțului. Este demonstrat că prezența în anamneză a balanitei sporește esențial riscul de dezvoltare a unui cancer penian. Cicatricele postinflamatorii de asemenea pot duce la apariția CP.

Fumatul. Riscul de a dezvolta un CP este de 2,4-3,2 ori mai mare la bărbații fumători, decât la nefumători. A fost demonstrat rolul fumatului ca un factor de risc de sine stătător în apariția cancerului, fără a fi prezenți și alți factori. Riscul de cancer este influențat de numărul de ani de când persoana fumează și de numărul de țigări fumate pe zi. Cercetătorii au constatat că la fumători CP decurge mai agresiv și sunt prezente forme morfologice cu malignitate înaltă.

Maladiile precanceroase. CP frecvent se dezvoltă pe fundalul maladiilor precanceroase: condiloame acuminate, boala Bowen, eritroplazia Queyrat, cornul cutanat, leucoplazia, balanita, tumorile benigne. Toate maladiile precanceroase peniene pot fi clasificate în 2 categorii: una asociată cu HPV și a doua legată de procesele inflamatorii cronice.

Morfologic unele maladii precanceroase precum boala Bowen, eritroplazia Queyrat și altele pot fi considerate cancere in situ la nivelul penisului, care pot evolua în CP. Orice suspiciune la maladiile menționate impune efectuarea biopsiei pentru a stabili forma morfologică și tratamentul corespunzător.

Leucoplazia se prezintă sub formă de placă albicioasă perimeatală la nivelul mucoasei genitale și necesită biopsie pentru excluderea malignității. Este o leziune precanceroasă care în timp se poate asocia cu un carcinom ”in situ” sau cu un carcinom verucos penian.

Condiloamele acuminate sunt cele mai comune leziuni induse de HPV care se dezvoltă la nivelul penian. Condiloamele cu HPV sunt contagioase.

Condilomatoza Buschke-Loewenstein se manifestă prin leziuni exofitice voluminoase care corelează cu prezența HPV. Din punct de vedere histologic, prezența koilocitelor este semnul infecției virale. Tratamentul de elecție este chirurgia ablativă.

Tumorile benigne. Papiloamele – se prezintă ca niște papile la nivelul șanțului balano-prepuțial, la bărbații circumciși.

Cheratoacantomul – o leziune benignă virală, cu creștere rapidă, exofitică, crateriformă. Confirmarea histologică este importantă pentru diferențierea de carcinomul spinocelular.

Alți factori de risc care cresc probabilitatea dezvoltării CP sunt: igiena necorespunzătoare, subnutriția, psoriazisul și expunerea organelor genitale masculine la razele ultraviolete.

Tabloul clinic. Primul simptom al CP este apariția pe glandul penian și prepuțiu a formațiunilor patologice de diferit caracter – papiloame, umflături mici, cruste, ulcere, eroziuni, condiloame. Sindromul algic este prezent în procent mic în faza inițială. CP se poate dezvolta în prezența fimozei, atunci tumora poate rămâne mult timp neobservată.

Declanșarea procesului inflamator duce la dezvoltarea rapidă a simptomelor maladiei. Apariția pruritei, eliminărilor purulente din prepuțiu, mirosului înțepător sau hemoragiei fac pacientul să se adreseze după ajutor medical. Uneori primul simptom clinic al CP poate fi inflamarea ganglionilor limfatici (g/l) femurali sau inghinali, care pot să se necrotizeze, formând ulcere cu risc de hemoragie pronunțată.

În cazuri rare, când tumora comprimă meatul uretrei, apare urinarea cu dificultate sau chiar imposibilă. În unele cazuri metastazele formează conglomerate, ceea ce determină blocarea sistemului limfatic la nivelul membrelor inferioare, provocând dezvoltarea edemelor.

Diagnosticul. În cazul, în care se suspectează CP, se efectuează examinarea clinică pentru a determina prezența formațiunilor, mărimea, localizarea, culoarea, forma de creștere și relațiile cu alte structuri peniene, granițele tumorii, aspectul marginilor. Datele obținute în urma examenului clinic obiectiv și a anamnezei în 70% din cazuri permit stabilirea diagnosticului corect al CP. Pentru a preciza diagnosticul şi a determina corect stadiul maladiei se utilizează o serie de metode diagnostice specifice acestui tip de cancer (biopsii histopatologice, investigaţii imagistice şi de laborator).

Nu există un marker tumoral pentru determinarea cancerul de penis. Antigenul SCC (SCC Ag) are valori crescute la mai puțin de 25% dintre pacienții cu cancer de penis. Un studiu medical a demonstrat că SCC Ag nu prezice boala metastatică ocultă, ci este un indicator util în detectarea precoce a recidivelor tumorale (DFS) la pacienții cu ganglioni limfatici pozitivi.

Biopsia. În toate cazurile de suspiciune de CP, pentru alegerea tratamentului adecvat, este necesar mai întâi de efectuat biopsia formațiunii (biopsia incizională sau excizională, trepan-biopsia, scarificarea sau aspirația cu ac fin cu cercetare citologică). Cea mai informativă este considerată biopsia incizională cu includerea în bioptat a tumorii cu țesuturile adiacente sănătoase, sau efectuată la granițele tumorii. Concluzia morfologică trebuie să conțină caracteristica factorilor prognostici, tipul morfologic, mărimea, localizarea, gradul de diferențiere, de invazie, grosimea tumorii, marginile chirurgicale, prezența invaziei perineurale și limfovasculare.

USG are un rol important în determinarea răspândirii procesului tumoral și mai puțin în detectarea tumorii primare.

CT și RMN pot determina mult mai precis răspândirea locală a tumorii și afectarea ganglionilor limfatici regionali.

Diagnosticarea metastazelor regionale în CP. Ganglionii limfatici regionali palpabili sunt prezenți în 28-64% cazuri, dintre care 47-85% sunt cazuri cu metastaze.

La examinarea obiectivă a pacientului trebuie să se constate următoarele date: ggl unilaterali sau bilaterali măriți, numărul, dimensiunea, mobilitatea, relațiile cu structurile anatomice regionale, edeme ale țesuturilor moi sau ale membrelor inferioare.

Detectarea metastazelor regionale prin examinarea clinică este foarte dificilă și puțin informativă, în 11-62% de cazuri rezultatele fiind fals-negative. Utilizarea USG mărește precizia în determinarea stării ganglionilor limfatici, permite identificarea ggl nepalpabili și efectuarea biopsiei cu un ac fin.

Evaluarea ganglionilor limfatici este esențială pentru determinarea răspândirii procesului tumoral, de aceea se recomandă de efectuat CT și RMN a bazinului mic și abdomenului pentru a identifica prezența g/l regionali măriți.

Există discuții dacă cele mai grave predicții au cazuri care arată invazia uretrei distale; cu toate acestea, nu există dovezi care să asigure acest lucru [61]. Cu toate acestea, invazia uretrei mai proximale înseamnă un SCC extrem de agresiv, cu prognostic slab (vezi Tabelul 9). pT3 indică un prognostic mai rău decât pT2 [62, 63] (LE: 2b). Expansiunea capsulară chiar și într-un singur ganglion are un prognostic slab și este desemnată pN3 [64-66].

Chaux et al. au propus un indice prognostic, care include gradul histologic, nivelul anatomic de infiltrare și invazia perineurală pentru a prezice probabilitatea metastazelor în ganglionii limfatici inghinali și probabilitatea de supraviețuire de 5 ani .

Prezența unei infecții în regiunea tumorii poate să conducă la mărirea ggl, inflamarea acestora nefiind legată cu metastazarea procesului. În cazul dat ganglionii limfatici trebuie de evaluat repetat după înlăturarea tumorii primare și a procesului inflamator aferent. În unele cazuri este binevenit tratamentul antibacterian de 2-3 săptămâni cu control repetat.

Manifestările clinice în CP.

În CP se pot distinge 3 forme clinice:

1. Exofită – cu baza extinsă, limitele bine determinate, suprafața palpabilă, gradul de invazie mic.
2. Infiltrativă (endofită) – proliferativă, ușor se traumează și ulcerează, invadează țesuturile adiacente, supurează, blochează decelatorii prin fimoză, mărirea în volum a glandului, dizurie. Este forma cu prognostic mai puțin favorabil.
3. Mixtă – este o îmbinare între formele exofită și endofită cu aspect macroscopic eterogen, cu zone plane, papilare și infiltrative.

La 50% dintre bolnavii de CP care nu sunt supuși terapiei tumorii primare, mărirea în dimensiuni a ggl femurali este cauzată de limfadenită, dar aproape 100% din ggl măriți, depistați în timpul tratamentului sau monitorizării pacienților tratați sunt de etiologie metastatică. Pentru verificarea diagnosticului este necesar de efectuat trepan-biopsia sau biopsia deschisă.

Ganglionii limfatici regionali ai tumorilor peniene pot fi grupați în:

1. ggl inghinali superficiali, situați sub fascia Scorpa, dar deasupra fasciei Lata (8-25 ganglioni).
2. ggl inghinali profunzi – de desubtul fasciei Lata și medial față de vena femurală (3-5 ganglioni). Cel mai consistent și stabil este considerat ganglionul lui Cloquet (sau Rossenmuller) localizat în lacuna vasculară a canalului femural.

Limfa de la nivelul tegumentului penian este drenată de ganglionii superficiali, în special, de cei din cadranul superomedial, cu frecvente încrucișări (dreapta-stânga sau stânga-dreapta). Ganglionii profunzi drenează limfa ganglionilor superficiali sau direct cea a structurilor peniene profunde.

Ggl pelvini (12-20 la număr) sunt localizați de-a lungul vaselor iliace și în faza obturatorie. Efectuarea limfadenectomiei superficiale este argumentată de faptul că interesează ganglionii profunzi se validează doar în cazul interesării ganglionilor superficiali.

Distincția între ganglionii superficiali și cei profunzi este problematică, întrucât aceștia nu pot fi deosebiți în baza examenului obiectiv.

Un studiu recent a arătat că la pacienții supuși evidării ganglionare s-a confirmat prezența metastazelor în 72% din cazurile cu adenopatii palpabile și în 18% din cazurile fără adenopatii palpabile. Autorii studiului au ajuns la concluzia că în 82% din cazuri limfadenectomia a fost inutilă.

Diagnosticul diferențial.

Principalele afecțiuni sunt:

1. Șancrul luetic. Diferențierea se face prin serologie, anamneză, examenul în câmpul întunecat al agentului patogen;
2. Boala Peyronie – plăci dure pe care tegumentul este mobil;
3. Leukoplakia – pete de culoare albicioasă sau alb mat, de dimensiuni variate pe glandul penisului, pot fi solitare sau multiple;
4. Balanită xerotică – va fi confirmată numai histologic;
5. Condilomatoza Buschke-Loewenstein – diagnosticul va fi stabilit în rezultatul examenului histologic al leziunii.
6. Tumorile benigne – diagnosticul va fi precizat numai după rezultatul citologic ori histologic.
7. Cheratoacantomul. Este o leziune benignă virală, simetrică, cu creștere rapidă exofitică, crateriformă, localizată la nivelul tegumentului, dar au fost descrise și forme situate la nivelul glandului. Confirmarea histologică este importantă pentru diferențierea de carcinomul epidermoid.

Clasificarea CP (2017). Confirmarea histologică este indispensabilă.

Clasificarea clinică TNM

- T – tumora primară

  Tx – tumora primară nu poate fi evaluată

  T_0 – tumora primară nu este decelabilă

  Tis – carcinom in situ, tumoare intraepitelială

  Ta – tumoră papilară neinvazivă

  T_{1a} – tumora invadează țesutul conjunctiv subepitelial diferențiat microscopic

  T_{1b} – tumora invadează țesutul conjunctiv subepitelial diferențiat macroscopic

  T_2 – tumora invadează corpul spongios sau cavernos

  T_3 – tumora invadează uretra

  T_4 – tumora invadează alte structuri adiacente

- N – g. limfatici regionali

  Nx – ggl nu pot fi evaluați

  N_0 – ggl regionali nu se palpează

  N_1 – invazia unui ggl inghinal superficial

  N_2 – invazia inghinală bilaterală multiplă

  N_3 – invazia cu fixarea ggl inghinali profunzi sau în ggl pelvieni/inghinali superficiali

- M – metastaze

  M_0 – nu se depistează metastaze la distanță

  M_1 – se depistează metastaze la distanță

Raportarea sistemului TNM la stadii:

	Clinica		
Grupa (stadiul)	T	N	M
0	Tis	N_0	M_0
	Ta	N_0	M_0
I	T_{1a}	N_0	M_0
II	T_{1b}	N_0	M_0
	T_{2-3}	N_0	M_0
IIIA	T_{1-3}	N_1	M_0
IIIB	T_{1-3}	N_2	M_0
IV	T_4	N_{0-3}	M_0
	T_{1-4}	N_3	M_0
	T_{1-4}	N_{0-3}	M_1

Clasificarea histologică a CP

- Carcinom in situ
- Cancer pavimentos: a) cheratinizat
  b) necheratinizat
  c) nediferențiat
- Cancer anaplazic (nediferențiat)
- Cancer cu celule bazocelulare (rar)

Cancerul pavimentos este forma cea mai frecventă – 90%. Cancerul bazocelular este o formă mai rară – 3-5%.

Gradul de diferențiere a tumorii

G – nu se poate de stabilit
G_1 – înalt diferențiată
G_2 – moderat diferențiată
G_3 – slab diferențiată
G_4 – anaplazic (nediferențiat)

Din punct de vedere al localizării tumorii la debut: gland – 48-50% din cazuri, prepuțiu – 20-21%; în șănțulețul balano-prepuțial - 6% și pe corpul penian - 2% din cazuri. Sunt forme care interesează mai multe structuri (gland + prepuț gland, prepuț și corpul penisului și forme extreme de autoamputație peniană).

Tratamentul CP.

Intervenția chirurgicală reprezintă principalul gest terapeutic în cancerul penian. Tratamentul chirurgical în CP se împarte în tratamentul tumorilor primare și căilor de metastazare.

Tratamentul tumorii primare. Alegerea metodei depinde de răspândirea tumorii local (T), gradul de diferențiere, localizarea tumorii. În caz de localizare a tumorii (T_1) pe prepuțiu se efectuează circumcizia, în limitele țesuturilor sănătoase. În caz de localizare a tumorii (T_1) pe glandul penian se înlătură tot glandul, în unele cazuri se efectuează și rezecția parțială. Glandectomia se recomandă de efectuat și în cazul localizării tumorii T_2 pe gland ori T_3 cu implicarea meatului extern al uretrei.

În toate cazurile de tratament chirurgical este necesar de efectuat intraoperator examenul histopatologic extemporaneu pentru a evalua marginile de rezecție.

Amputația peniană parțială se efectuează atunci când sediul tumorii este pe gland ori pe partea distală peniană. Se recomandă de efectuat rezecția cu 1,5-2,0 cm de la marginea tumorii, în unele cazuri se poate și cu 0,5 cm. Partea peniană rămasă poate permite actul normal de micție și păstrarea funcției sexuale.

Amputația peniană totală se efectuează în cazul tumorii masive și infiltrației uretrei, înlăturându-se total penisul și formându-se uretrostomă perineală.

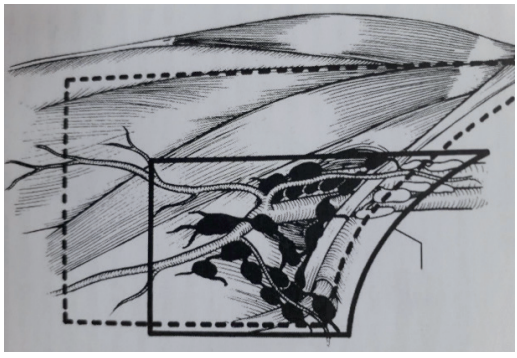
Emasculația. Este indicată în cazurile când tumora implică scrotul. Se înlătură total penisul, scrotul și testiculele.

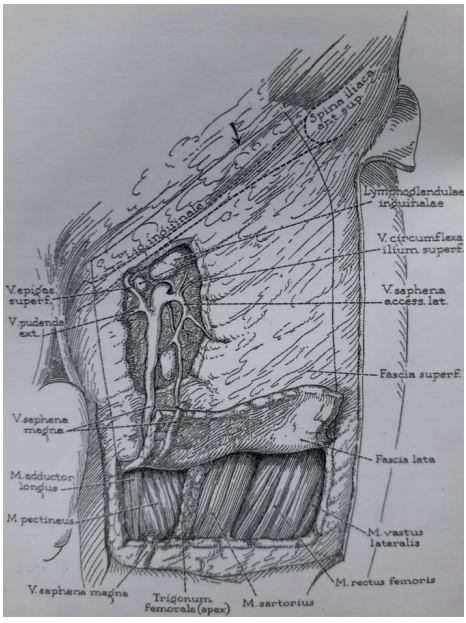
Deși chirurgia conservatoare în cancerul de penis poate îmbunătăți calitatea vieții (QOL), recurența locală este mai probabilă decât după amputarea de penis. Într-un studiu clinic s-a stabilit că incidența recidivelor locale după intervențiile chirurgicale cu păstrarea organelor a fost de 18%, majoritatea recidivelor au apărut în decurs de 36 de luni , iar amputarea a fost necesară în 17% din cazuri. În comparație, rata de recurență locală după amputație (parțială sau radicală) a fost mai mică (4%). Circumcizia pentru tratamentul leziunilor minore ale penisului are o rată foarte mică de recurență locală (2%).

Un alt studiu efectuat pe un grup mare de pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală cu conservarea organelor, recidiva locală izolată a fost de 8,9%, iar rata de supraviețuire a bolii de cinci ani (DSS) a fost de 91,7%. Gradul tumoral, stadiul și invazia limfovasculară au fost predictori ai recurenței locale. În cel mai mare grup de pacienți cu intervenții chirurgicale la nivelul penisului cu conservarea organelor (inclusiv tratamentul cu laser) rata de recidivă locală acumulată în 5 ani a fost de 27%, în timp ce în grupul supus amputației a fost de doar 3,8% . Dintre 451 de pacienți care au suferit intervenții chirurgicale cu păstrarea organului, 16% au fost, în cele din urmă, supuși amputației. Cu toate acestea, nu au existat diferențe semnificative în rata de supraviețuire între grupurile în care s-a păstrat organul și grupurile de pacienți supuși amputației. Aceste rezultate sugerează că rata de recurență locală după intervenția chirurgicală cu conservarea penisului este mai mare decât în cazul penectomiei parțiale, deși rata de supraviețuire nu pare să se schimbe.

Tratamentul metastazelor limfatice regionale.

Unul din factorii de prognostic în CP este starea ggl regionali. Este indicată limfadenectomia, care este o metodă eficace de tratament, permițând în 30-60% de cazuri însănătoșirea completă. Supraviețuirea de 5 ani este de 88-100% la pacienții cărora li s-a efectuat limfadenectomia când ggl regionali încă nu erau măriți. În cazurile când limfadenectomia s-a efectuat la apariția metastazelor după tratamentul tumorii primare rata de supraviețuire la 5 ani este foarte mică – 30-42%.





Radioterapia CP. Radioterapia poate fi efectuată prin 2 opțiuni: 1. Brahiterapia și 2. TGT. Alegerea metodei depinde de caracteristica tumorii.

În toate cazurile de CP, înainte de radioterapie, trebuie de efectuat circumcizia, care permite micșorarea volumului tumorii, evaluarea mai ușoară a rezultatelor tratamentului, reducerea efectului nociv al radioterapiei.

Brahiterapia. Brahiterapia („brahi" vine de la un cuvânt grecesc care desemnează distanţe scurte) constă în amplasarea unor surse radioactive închise în strânsă vecinătate sau în contact cu tumora. Deoarece doza absorbită scade foarte rapid odată cu creșterea distanţei față de sursă, pot fi administrate în siguranţă doze mari într-o regiune ţintă localizată, într-un interval scurt de timp. Faţă de iradierea externă, volumul ariei tratate cu doze mari este mai mic, dar caracterul neomogen al dozelor administrate în acest volum este mai pronunţat. BT peniană poate fi efectuată sub anestezie generală sau cu anestezie locală peniană și sedare sistemică. Brahiterapia cu debit de doză scăzut (LDR , low dose rate) se administrează prin intermediul unor surse de 192Ir încărcate manual după amplasarea tisulară sau al brahiterapiei cu debit de doză pulsată cu încărcare automată ulterioară a unor surse de 192Ir de mare intensitate, pentru administrarea unor pulsuri orare. Un ciclu tipic de BT constă în administrarea unei doze totale de 55-60 Gy în 4-6 zile.

Brahiterapia este indicată în cazul tumorilor mai mici de 4 cm, situate pe glandul penian. Doza minimală de radiație trebuie să fie de 60 Grey. Supraviețuirea fără recidive consituie 70-86% și păstrarea penisului în 72-83%.

TGT se indică în cazurile CP T_1-T_2, în cazurile când pacientul are dorința de a păstra penisul. Doza sumară minimală trebuie să fie de 60 Grey. Supraviețuirea fără recidivă este mai mică decât la utilizarea brahiterapiei, în jur de 60%. Folosirea radioterapiei nu exclude posibilitatea tratamentului chirurgical, care poate fi folosit în caz de tumoră reziduală ori recidivă. La o parte din pacienți, după tratamentul radioterapic, poate să apară necesitatea de tratament chirurgical al căilor de metastazare.

Radioterapia poate fi folosită cu scop paliativ, în cazurile când nu este posibil tratamentul chirurgical ca metodă de sine stătătoare sau în combinație cu chimioterapia.

Chimioterapia.

Chimioterapia este indicată în cazurile avansate de CP și are un efect mai pronunțat și cu mai puțină toxicitate atunci când se utilizează cisplatina în combintie cu fluoruracilul. Preoperator chimioterapia se indică în cazurile când sunt prezenți ggl metastatici regionali și ai bazinului mic. Se utilizează diferite scheme chimioterapice pe bază de cisplatină (TPS, PMB, TP), care permit efectuarea limfadenectomiei regionale în 40% cazuri cu rezultate benefice îndepărtate la 20% cazuri. În cazurile de metastaze îndepărtate se poate indica chimioterapia paliativă, dar rezultatele sunt nesatisfăcătoare.

Terapia țintită – target-terapia.

Medicamentele vizate au fost utilizate ca tratament de a doua linie și pot fi considerate tratament cu un singur agent în cazurile refractare. Monoterapia îndreptată împotriva receptorului factorului de creștere epidermică (EGFR) a fost testată, deoarece EGFR este exprimat în SCC-ul penisului și se sugerează asemănări cu SCC-

urile din cap și gât. Au fost alte studii, în special, cu anticorpi monoclonali împotriva EGFR panitumumab și cetuximab, dar fără un răspuns pe termen lung. S-a raportat, de asemenea, o anumită activitate a inhibitorilor tirozin kinazei. Sunt necesare studii clinice suplimentare (nivel de dovezi 4).

Prognosticul. Supraviețuirea la 5 ani și mai mult a pacienților cu CP este de 52%. Dimensiunea tumorii și categoria T au o importanță nesemnificativă pentru prognosticul de supraviețuire. Principalul factor care influențează prognosticul supraviețuirii este categoria N (statusul ganglionilor limfatici regionali), numărul și localizarea ggl metastatici, implicarea capsulei ggl. Pacienții care au categoria N_0 - au supraviețuit 5 ani 53-100%, N_{1-2} – 27%, N_{3-0} – 38,4%, 5 ani au supraviețuit din pacienții cu metastaze în ggl – 50%, 2 și mai mulți – 7%. Principalele motive de deces sunt complicațiile asociate procesului tumoral – infecții, hemoragii.

Profilaxia.

Profilaxia primară:

1. Respectarea modului sănătos de viață;
2. Evitarea contactului cu noxele de mediu;
3. Protecția de radiația ionizantă și solară.

Profilaxia secundară: Monitorizarea pacienților cu patologie benignă și stări precanceroase la nivelul penisului de către specialiștii dermatologi, urologi, oncologi și stabilirea tratamentului optim.

Profilaxia individuală:

1. Igiena personală corespunzătoare;
2. Alimentația rațională;
3. Tratamentul schimbărilor diabetice ale glandului penisului.

Bibliografie

1. American Join Comunite on Cancer. 2010
2. POPESCU, I., CIUCE, C. Tratat de chirurgie. Vol. 9: Uro-oncologie. București: Editura Academiei Române, 2016.
3. СУКОНКО, О. Г. Руководство по онкологии. Т. 2 Минск: Беларус. Энцыкл. ім. П. Броўкі, 2016.
4. ДАВЫДОВ, М. И. Онкология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
5. HAKENBERG, O. W., COMPÉRAT, E., MINHAS, S. et al. EAU Guidelines on Penile Cancer [Internet]. Arnhem: European Association of Urology, 2017. [Accesat 8.11.2019] Disponibil: https://uroweb.org/guideline/penile-cancer/
6. VAN POPPEL, H., WATKIN, N. A., OSANTO, S. et al. Penile cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: Annals of Oncology. 2013, vol. 24, supl. 6, pp. vi115-vi124. doi:10.1093/annonc/mdt286.

CAPITOLUL

IX ONCOGINECOLOGIE

9.1. CANCERUL CERVICAL

Sofroni Dumitru, Cucieru Cristina

Cancerul cervical este o afectiune care face din ce în ce mai multe victime în rândul femeilor din întreaga lume deși este una dintre cele mai prevenibile neoplazii de tip malign.

Încă în anul 450 î.e.n. Hippocrates face mențiuni în legătură cu prognosticul rezervat al leziunii de cancer de col uterin. Până în perioada Renașterii, referințele privind cancerul colului sunt reduse. John Clarke (1812) expune forma vegetantă a cancerului de col uterin, iar Rudolf Virchow, R. Hooper (1832) și J.H. Bennet (1845) concretizează descrieri ale leziunilor cervicale benigne și maligne. E. Wertheim (1898) publică lucrarea ce prezintă tehnica chirurgicală ce-i poartă numele. În 1925 VonHinselmann inițiază utilizarea colposcopului, iar în anul 1943 Papanicolaou și Traut impun practicarea citologiei exfoliative.

În pofida progreselor importante realizate în prevenția, diagnosticul și tratamentul acestei patologii la nivel mondial, actualmente, cancerul de col uterin este a patra cea mai frecventă neoplazie malignă la femei și înregistrează 530.000 de cazuri noi anual cu 270.000 de decese **în întreaga lume**. Aproximativ 85% din decesele la nivel mondial cauzate de cancer de col uterin se produc în țările subdezvoltate sau în curs de dezvoltare, iar rata de deces este de 18 ori mai înaltă în țările cu venituri mici și cu venituri medii în comparație cu țările înalt dezvoltate din punct de vedere economic. Cele mai înalte rate ale incidenței sunt înregistrate în America Centrală și de Sud, Caraibe, Africa Subsahariană și Asia de Sud.

Morbiditatea prin cancer de col uterin în Republica Moldova în anul 2018 a reprezentat 18,3%$_{000}$ iar indicele mortalităţii a constituit 8,6%$_{000}$, ceea ce reprezintă 157 vieți curmate.

Tabelul 1. Incidența și mortalitatea prin cancer de col uterin în R.Moldova, 2016-2018 (nr.absolut și %$_{000}$)

	Incidența n.a. / %$_{000}$			Mortalitatea n.a. / %$_{000}$		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Cancer de col uterin C53	337	321	337	250	168	158
	18,3	17,4	18,3	13,6	9,1	8,6

Cancerul de col uterin apare, de obicei, la vârsta mijlocie și este cel mai frecvent diagnosticat la femeile cu vârste cuprinse între 35 și 44 de ani. Se dezvoltă rar la femeile sub 20 de ani și doar în 15% cazuri este depistat la femeile cu o vârstă de peste 65 de ani.

Prevalența în populație a cancerului de col uterin în raport cu infecțiile HPV și precancerele poate fi vizualizată în figura 1.

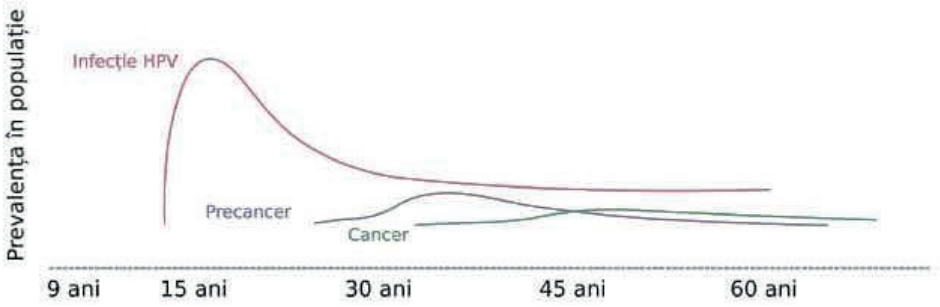


Fig. 1. *Prevalența în populație a cancerului de col uterin în raport cu infecțiile HPV și stările precanceroase*

Ratele ridicate de mortalitate prin cancer de col uterin pot fi reduse la nivel mondial printr-o abordare integrată care include prevenirea, diagnosticul precoce, screeningul eficient și programele de tratament.

Etiopatogeneza

Primele investigații dedicate epidemiologiei cancerului de col uterin au fost publicate în secolul XIX. Rigoni-Stern în 1842 a prezentat rezultatele unui studiu referitor la cauzele de deces în Verona în perioada 1760-1830. El a menționat că cancerul de col uterin a fost determinat mai frecvent la femeile căsătorite și văduve, în timp ce maicile și fecioarele practic nu au fost afectate de această maladie.

Numeroase studii asupra epidemiologiei cancerului de col uterin au demonstrat asocieri directe cu modelele religioase, conjugale și sexuale. Este bine stabilit că femeile cu parteneri sexuali multipli și vârste fragede (până la 16 ani) la primul contact sexual sunt expuse unui risc ridicat, susținând ipotezele referitoare la o perioadă vulnerabilă a colului uterin și necesitatea unei expuneri repetate la un agent infecțios.

Una dintre marile realizări ale medicinii moderne a fost stabilirea corelației HPV cu cancerul cervical, demonstrată de Harald zur Hausen, om de știință german, pentru care a primit Premiul Nobel în Medicină în 2008. Majoritatea cazurilor de cancer de col uterin rezultă din infecția cu papilomavirusul uman (HPV), care face parte din familia Papova-viridae (figura 2). Infecţia cu HPV este transmisibilă și este contractată prin

contact direct iar în cazul colului uterin prin contact sexual (tradițional sau netradițional) sau prin contact tegumente și/sau mucoase, fiind considerată cea mai frecventă infecție cu transmitere sexuală în majoritatea populației.

Există mai mult de 100 de genotipuri HPV cunoscute, dintre care cel puțin 15 pot provoca cancerul colului uterin. Papillomavirusul uman are tropism pentru țesutul epitelial, iar infecția este dependentă de modificările produse la nivelul epiteliului. Infestarea are loc în stratul bazal al epiteliului prin intermediul leziunilor existente la acest nivel.

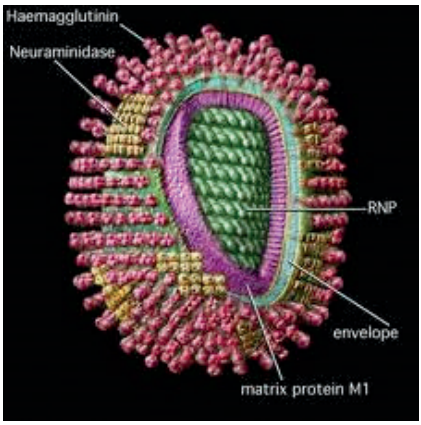


Fig. 2. *Virusul HPV*

În funcție de riscul oncogenic pe care îl prezintă, diverse tipuri de HPV pot fi divizate în grupul cu risc oncogenic scăzut și grupul cu risc oncogenic înalt. Asocierea dintre anumite tulpini oncogene (cu risc înalt) de HPV și cancerul de col uterin este bine stabilită. Cele mai frecvente tipuri de HPV incriminate în generarea cancerului de col uterin în ordinea scăderii prevalenței sunt HPV 16, 18, 45, 31, 33, 58, 52, 35, 59, 56, 6, 51, 68, 39, 82, 73, 66 și 70 (figura 3).

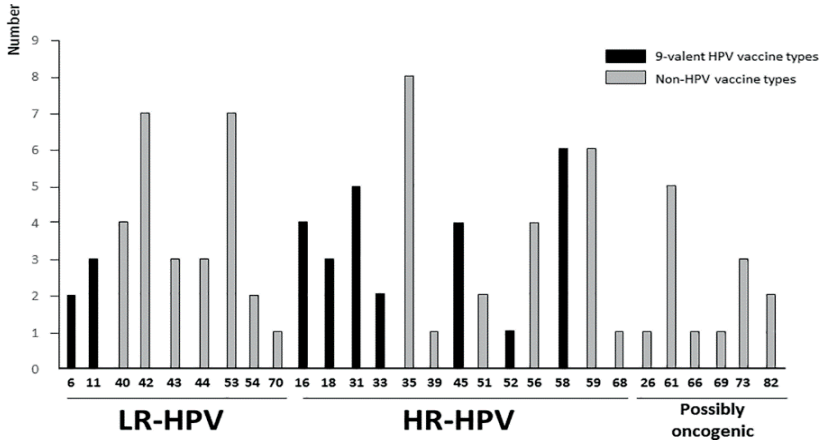


Fig. 3. *Tipurile virusului HPV și riscul asociat*

Dintre tipurile cu risc înalt, HPV 16 și 18, sunt cele mai comune, provocând aproximativ 70% din cancerul de col uterin din întreaga lume.

Aproximativ 80% dintre infecțiile cu HPV sunt tranzitorii și pot fi îndepărtate spontan fără a dezvolta o displazie. Cu toate acestea, într-o minoritate semnificativă de cazuri infecția devine persistentă.

Genomul HPV cuprinde aproximativ 8000 nucleotide împărțite în 3 segmente:

E - early - (regiune ce grupează 6 gene);

L - late - suprafața ce codifică două proteine structurale;

LCR - long control region -fără capacitate de codificare.

HPV are o structură genetică ce conține și categorii funcționale implicate în procese diferite:

- E1: replicare virală
- E2: reglare transcripție
- E4: codificare proteine citoplasmice
- E5, E6, E7: transformarea malignă finală explicată prin incapacitatea de a activa oncogenele
- L1, L2: codificarea proteinelor capsidice.

Astfel genele E5, E6 și E7 se integrează în ADN-ul gazdă, generând înmulțirea necontrolată a celulelor stratului bazal al exocervixului.

- E6→ inhibiția proteinei p53 → inhibarea căii apoptotice intrinseci și inhibarea p21
- E7 →inhibitorul proteinei retinoblastom → activitate crescută a familiei E2F a factorilor de transcripție.

→inhibitorul p21 și p27 (inhibitori CDK) → activitate crescută a kinazei dependente de ciclină.

Expresia genelor E1 și E2 este pierdută, ceea ce sugerează că întreruperea activității acestor gene regulatoare joacă la fel un rol important în progresia cancerigenă. Astfel celulele infestate nu se mai maturează și își încetează apoptoza. Apare o instabilitate genomică ce determină alterări genetice transformând celula infestată cu papillomavirus într-o celulă neoplazică (figura 4).

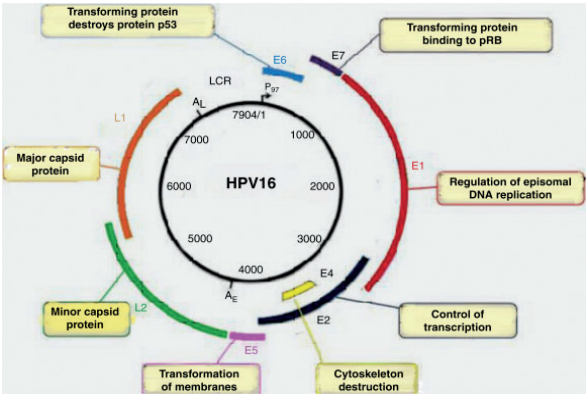


Fig. 4. *Harta fizică a papilomavirusului HPV16 cu indicarea funcțiilor proteinelor.*

E, proteine de expresie timpurie; L, proteine de expresie târzie.

Infecția cu Papilomavirus Uman (HPV) este acum o cauză bine stabilită pentru cancerul de col uterin și există tot mai multe dovezi că HPV este un factor relevant și în alte tipuri de cancere: ano-genitale (anus, vulvă, vagin și penis) și cancere ale capului și ale gâtului. Deși HPV este esențial pentru transformarea celulelor epiteliale cervicale, o varietate de cofactori și evenimente moleculare influențează apariția cancerului de col uterin.

Alți factori de risc, culpabili în determinarea cancerului cervical sunt:

- *Factorul socioeconomic*. Pătura social-vulnerabilă, lipsa asigurărilor medicale includ femeia în grupul de risc.
- *Fumatul*, în special femeile cu istoric îndelungat de consum de țigări. În 1977, Winkelestein a apreciat că fumatul poate fi una din cauzele cancerului colului uterin. De atunci, legătura dintre fumat si cancer a fost constant observată. Studiile recente evidențiază această legatură, independent de comportamentul sexual. Situația este plauzibilă, întrucât componenți ai tutunului cu un înalt nivel de mutagenicitate au fost determinate în mucusul cervical, sugerând un eventual mecanism biologic în apariția acestui tip de cancer.
- *Dieta*. Numeroase studii au evidențiat rolul protector al vitaminei C față de cancerul colului uterin (Romney si Basu-1985). Marschall și colab. au evidențiat rolul protector al beta-carotenului. Alți cercetători au găsit asocieri inverse între concentrațiile de retinol în sânge și această maladie. A fost, de asemenea, stabilit un efect protector al acidului folic împotriva cancerului de col uterin.
- *Femeile supraponderale* sunt mai susceptibile să dezvolte adenocarcinomul de col uterin.
- *Vârsta*. Majoritatea studiilor epidemiologice sunt unanime în a considera că repartizarea cancerului cervical pe grupe de vârstă urmează o curbă ascendentă începând cu decada 20-29 de ani, cu un maximum în decada 45-54 de ani, după care descrește ceva mai lent decât a urcat.
- *Sistemul imunitar compromis*. La femeile infectate cu HIV (virusul imunodeficienței umane), un pre-cancer de col uterin s-ar putea transforma într-un cancer invaziv mai rapid, decât ar face în mod normal, iar pacientele cu cancer cervical, infectate cu virusul HIV, sunt incluse în grupul cu un prognostic rezervat, progresarea derulând mult mai rapid.
- Un alt grup de femei cu risc de cancer de col uterin sunt cele care administrează medicamente pentru a suprima răspunsul lor imun, cum ar fi cele tratate pentru o boală autoimună sau cele care au făcut un transplant de organe.

- *Utilizarea contraceptivelor orale* (anticoncepționale) pentru o perioadă ce depășește 5 ani. Cercetările sugerează că riscul de cancer de col uterin crește direct proporțional cu perioada administrării anticoncepționalelor și devine minim la aproximativ 10 ani de la sistarea administrării acestora;
- *Multiparitatea* - trei sau mai multe sarcini pe termen complet. Riscul apariţiei cancerului cervical, crește rampant la femeile multipare în special infectate cu HPV.
- *Vârsta de până la 17 ani la prima sarcină pe termen complet.* Femeile care au avut până la 17 ani la prima sarcină pe termen complet au aproape de 2 ori mai multe șanse de a dezvolta cancerul de col uterin comparativ cu femeile care au devenit însărcinate după depășirea acestei vârste;
- *Infecția cu Chlamydia trachomatis - un tip relativ comun de bacterii sexual transmisibile care netratată poate provoca daune ireversibile asupra sistemului reproductiv. Une*le studii au determinat un risc mai înalt de cancer de col uterin la femeile infectate cu chlamidia, comparativ cu populația feminină generală (figura 5).

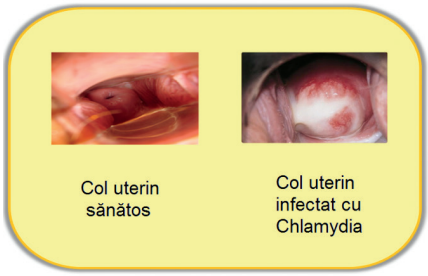


Fig. 5. *Aspectul macroscopic al colului uterin sănătos și celui infectat cu Chlamydia*

- *Antecedente familiale de cancer de col uterin*. Cancerul de col uterin poate rula în unele familii. Dacă mama sau sora au fost diagnosticate cu cancer de col uterin, șansele de a dezvolta boala sunt mai înalte. Cercetătorii suspectează că această tendință familială este cauzată de o afecțiune moștenită care face ca unele femei să fie mai puțin capabile să lupte împotriva infecției cu HPV decât altele. În alte cazuri, femeile din aceeași familie care au o rudă diagnosticată cu această maladie, ar putea fi mai probabil supuse acțiunii unuia sau mai multor factori de risc non-genetici enunțați anterior în această secțiune.
- *Istoricul sexual al partenerului masculin*, promiscuitatea servind drept factor care a fost asociat cu rolul masculin în carcinogeneza cervicală

Stările precanceroase

Modificările precanceroase ale colului uterin sunt destul de frecvente. Displazia de col uterin poate fi determinată la 1 până la 5% dintre femeile din populația generală. Se estimează că în fiecare an în Europa apar aproximativ 69.000 de cazuri noi de displazie ușoară și 15.000 de cazuri de displazie moderată și severă.

Displazia este o anomalie dobândită a epiteliului malpighian, cu creșterea numărului de celule de tip bazal. Perturbări medii și grave ale diferențierii celulare și ale maturării se asociază cu atipii nucleare mai mult sau mai puțin marcate. Termenul de displazie a fost creat pentru a descrie leziunile observate la nivelul colului uterin.

Ele pot fi multă vreme reversibile, dar sunt potențial maligne, descriindu-se mai multe grade de displazie. Numeroase lucrări clinice și experimentale au demonstrat continuitatea între displazie și carcinom. De aceea, Richart propune termenul general de neoplazie cervicală intraepitelială (**CIN** - cervical intraepithelial neoplasia).

Neoplazia intraepitelială cervicală (CIN) este o leziune premalignă care poate exista conform severităţii modificărilor în oricare dintre cele trei stadii: CIN1, CIN2 sau CIN3.

1. Displazia ușoară (CIN I) se caracterizează prin anomalii celulare, localizate în treimea profundă a epiteliului. Stratificarea celulară este pastrată și există mitoze tipice la acest nivel relativ frecvent.

2. Displazia moderată (CIN II) interesează 2/3 din grosimea epiteliului. Stratificarea se menține la suprafață, fiind caracteristice mitoze tipice si rar atipice.

3. Displazia severă (CIN III) - modificările celulare afectează toată grosimea epiteliului. Polaritatea celulară este absentă, celulele fiind dispuse dezordonat. Citoplasma este bazofilă, fiind, în general, redusă cantitativ. Nucleii sunt hipercromi, mari, cu numeroase mitoze tipice si atipice. Mitozele sunt prezente și în celulele dispuse în stratul superficial.

Nefiind tratat, CIN2 sau CIN3 (denumite în mod colectiv CIN2 +) pot progresa spre cancerul de col uterin. Modificările precanceroase ale colului uterin nu provoacă de obicei durere și, în general, nu provoacă nici un simptom. Acestea sunt depistate cu un examen pelvin sau un test Papanicolau (figura 6).

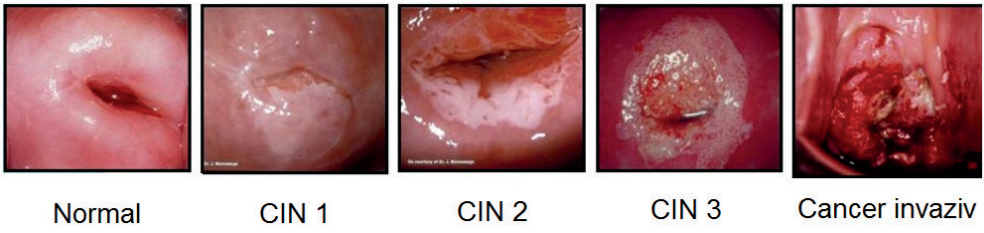


Fig. 6. *Progresarea de la CIN către Carcinomul invaziv*

Clasificarea histologicăa proceselor de fond, precancerului şi cancerului cervical

Procese de fond ale cervixului:	**Procese precanceroase**	**Carcinomul**
I. Procese hiperplastice cauzate de dereglări hormonale: Edocervicoză Simplă Proliferativă Regenerativă Polip Simplu Proliferativ Epidermizant Papiloame Leucoplakie simplă Endometrioză	***I. CIN I, CIN II, CIN III***	***I. Forme preclinice:*** Ca in situ Ca microinvaziv
II. Procese inflamatorii Eroziune vera Cervicite de diversă etiologie: • Acută • Cronică	***II. Leucoplazie cu atipie***	***II. Forme clinice:*** Ca pavimentos Ca cu cheratinizare Ca fără cheratinizare Adenocarcinom cu diverse grade de diferenţiere Ca din celule clare Ca slab-diferenţiat Tipul histologic și diferențierea tumorală sunt, la fel, factori de prognostic. Leziunile cu celule mici, neuroendocrine si slab difențiate au un prognostic nefavorabil.
	III. Eritroplakie	
	IV. Hiperplazie glandulară (adenomatoză)	

Atipii ale celulelor scuamoase:

▪ Leziune intraepitelială scuamoasă de grad scăzut - *LSIL* , inclusiv atipii datorate infectiei cu HPV (koilocite). Aceste leziuni precanceroase de grad scăzut pot fi, de asemenea, numite *displazie ușoară* sau neoplazie intraepitelială cervicală tip I (*CIN I*) echivalent PAP III. Aceste schimbări timpurii apar cel mai frecvent la femeile între 25 și 35 de ani, dar pot apărea la orice vârstă.

▪ Leziune intraepitelială scuamoasă de grad înalt (displazie moderată sau severă) - *HSIL* , de asemenea, numite displazie moderată sau severă, CIN II sau III, inclusiv

cu suspiciuni de invazie (CIS), echivalent PAP III sau IV. Se dezvoltă cel mai des la femeile cu vârste cuprinse între 30 și 40 de ani, dar pot apărea la orice vârstă.

Atipii ale celulelor glandulare:

- a căror semnificație nu poate fi precizată - AGC-NOS („atypical glandular cells not otherwise specified") ca atare, sau cu referire la celule endocervicale sau celule endometriale, echivalent PAP III.
- cu suspiciuni privind existența unei leziuni neoplazice - AGC-FN (atypical glandular cells – favor neoplastic). Celule glandulare atipice, în favoarea unei neoplazii, se specifică dacă este endocervicală sau endometrială ca atare, sau cu referire la celule endocervicale, echivalent PAP III.
- *AIS – adenocarcinom in situ, cancer in situ (cancer neinvadat, cancer în stadiul 0) derivat din celulele glandulare endocervicale sau endometriale.*
- *Adenocarcinom – este un cancer cu origine în celule glandulare. Necesită o intervenţie terapeutică de urgenţă.*

Tabelul 2. Corelarea între investigațiile citologice versus histologice

Investigații citologice (pentru sceening)		**Investigații histologice (pentru confirmarea diagnosticului)**	
Sistema Papanicolau	**Sistema Bethesda**	**CIN**	**Clasificarea OMS**
Clasa I	Norma	Norma	Norma
Clasa II	ASC US	Atipia	Atipia
Clasa III	LSIL	CIN I, inclusiv și condilomatoză	Coilocitoză Displazie ușoară
Clasa III	HSIL ASC H	CIN II	Displazie moderată
Clasa III	HSIL ASC H	CIN III	Displazie severă
Clasa IV	HSIL / Carcinom in situ	CIN III / Carcinom in situ	Carcinom in situ
Clasa V	Carcinom invaziv	Carcinom invaziv	Carcinom invaziv

Leucoplazia cu atipie (din greacă λευκός - „alb" și πλάξ - „farfurie") este o zonă de keratinizare și îngroșare a epiteliului cervixului de severitate variabilă (cum ar fi hiperkeratoza, parakeratoza, acantoza) care este asociat cu un risc crescut de transformare malignă a epiteliului cervical, dezvoltându-se aproximativ la 31,6% dintre paciente. Leucoplakia poate fi indusă de infecție cu HPV sau poate fi idiopatică. De obicei, leucoplakia apare ca o placă albă pe colul uterin, cu o suprafață strălucitoare, ceroasă și o marjă ascuțită, ridicată, iar uneori aceste structuri sunt localizate în canalul cervical. Marginile leziunii sunt de obicei abrupte și leziunea se schimbă în timp.

Prevalența leucoplaziei este de 5,2% dintre toate patologiile colului uterin. Această patologie este mai frecvent determinată la femeile de vârstă reproductivă. Îndepărtarea chirurgicală a leziunii este de primă intenție pentru mulți clinicieni. Aceasta poate fi realizată prin excizie chirurgicală tradițională, eletrocauterizare sau crioterapie. Chiar dacă leziunea este înlăturată complet, este recomandată de obicei monitorizarea pe termen lung, deoarece leucoplakia poate reapărea, mai ales dacă factorii predispozanți nu sunt eliminați. Multe medicamente topice și sistemice au fost studiate, inclusiv antiinflamatoare, antimicotice, carotenoizi (precursori ai vitaminei A, de exemplu beta caroten), retinoizi (medicamente similare cu vitamina A) și citotoxice, dar niciunul nu are dovezi că acestea împiedică transformarea malignă într-o zonă a leucoplaziei.

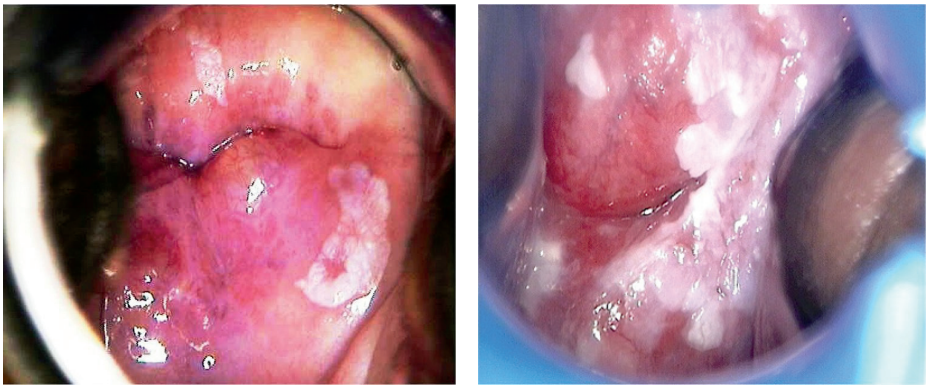


Fig. 7.A. *Leucoplazia datorată infecției HPV. B. Leucoplazie idiopatică*

Eritroplakie - este caracterizată prin atrofierea stratului epitelial superficial al colului uterin.

Tradus din limba greacă, termenul se traduce drept „placă roșie” (figura 8). Patologia se poate dezvolta atât la femeile în vârstă fertilă, cât și în timpul menopauzei sau postmenopauzei.

Cel mai des, eritroplakia cervicală este asimptomatică, dar în unele cazuri poate fi însoțită de secreții mucoase și sângerare de contact. Boala este diagnosticată cu ușurință și este adesea însoțită de procese inflamatorii (colpită sau cervicită). Deoarece această afecțiune este precanceroasă, este important diagnosticul în timp util. Un tratament corect permite recuperarea completă și reducerea probabilității evoluției către un neoplasm malign.

Fig. 8. *Eritroplakie*

Specialiștii au în vedere două tipuri de tratament pentru eritroplakia cervicală: conservator și chirurgical. Tratamentul este posibil folosind următoarele metode: diatermocoagularea, crioterapia, terapia hormonală (în cazul în care cauza eritroplakiei este o insuficiență hormonală, tratamentul se realizează prin ajustarea fundalului), expunerea zonelor afectate undelor radio sau laser și dacă este necesar, realizarea conizării colului uterin.

Diatermocoagulare. Este una dintre cele mai vechi metode de tratament. În timpul procedurii, zona afectată este expusă curentului electric de înaltă frecvență. Durata unui astfel de tratament este de aproximativ o jumătate de oră, eficacitatea este mai mare de 70%, iar recuperarea completă post-procedură poate dura între 2 și 4 luni.

Criodistrucția. Această procedură implică expunerea zonelor atrofiate acțiunii azotului lichid. În acest caz, zonele deteriorate sunt distruse, iar țesuturile sănătoase sunt pur și simplu înghețate. Perioada de recuperare după criodistrucție durează de la 8 la 12 săptămâni. Această metodă nu se aplică dacă dimensiunea eritroplakiei depășește cinci milimetri. Avantajul terapiei cu azot lichid este absența cicatricilor și a durerilor.

Particularități embriologice, histologice și anatomo-funcționale ale colului uterin

Înainte de a începe studierea patologiei neoplazice a colului uterin este necesar, atât din punct de vedere clinic cât și chirurgical, de a studia noțiunile de embriologie, anatomie, fiziologie și histologie ale organelor genitale feminine, în special ale colului uterin. Dezvoltarea organelor genitale externe implică etapa nediferențiată și după luna a III-a de dezvoltare embrionară, etapa diferențierii sexuale. În perioada embriogenezei, epiteliul scuamos stratificat provenit din sinusul urogenital și platoul vaginal, migrează și înlocuiește epiteliul müllerian. Acest proces formează joncțiunea scuamo-cilindrică congenitală, terminându-se în mod normal în apropierea orificiului cervical extern (vezi figura 9).

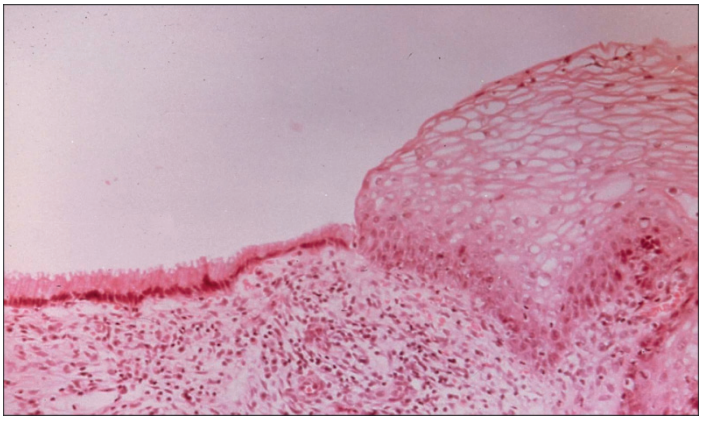


Fig. 9. *Joncțiunea scuamo-cilindrică a colului uterin*

În anumite cazuri, această migrare este incompletă și determină localizarea joncțiunii scuamo-cilindrice în porțiunea superioară a vaginului.

Colul uterin continuă corpul uterin și istmul în partea inferioară a acestuia, are formă de butoiaș cilindric și o lungime medie de 3 cm. Inserția extremității superioare a vaginului la nivelul colului uterin delimitează trei porțiuni ale acestuia: supravaginală, vaginală și intravaginală. La nulipare, ostiul uterin este rotund, ca o depresiune circulară, în schimb, după nașterile pe cale vaginală, acesta capătă aspectul unei fante transversale. În interiorul colului uterin se află canalul cervical delimitat inferior de orificiul cervical extern, care face legătura cu cavitatea vaginală și superior de orificiul cervical intern, care se continuă cu cavitatea uterină. Canalul cervical are formă fuziformă și conține gleră cervicală. Endocervixul este tapetat cu epiteliu simplu columnar, format din celule specializate în sinteza de mucină. Peretele intern anterior și posterior prezintă „arborele vieții" format din pliuri palmate între care se găsesc orificiile glandelor cervicale. Cervixul are rol de barieră fizică și rol bactericid între mediul extern, cu care comunică prin intermediul vaginului și al vulvei, și mediul intern , comunicare facilitată de uter și trompele uterine. Celulele endocervicale produc glera cervicală, alcătuită din clorură de sodiu și alți electroliți, glicogen, imunoglobuline (în special Imunoglobulina A), leucocite, celule epiteliale și soluție coloidală. Din punct de vedere histologic, colul uterin este alcătuit din fibre musculare - provenind din fibrele straturilor extern și intern ale miometrului și elastice și este căptușit de epiteliu glandular și epiteliu scuamos. Mucoasa colului uterin acoperă atât endocervixul cât și exocervixul. Mucoasa endocervicală este alcătuită dintr-un epiteliu simplu cilindric, celulele conținând citoplasmă clară cu vacuole de mucus și nucleu ovalar bazal. La nivelul exocolului, epiteliul cilindric al mucoasei se continuă, fără tranziție, cu epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat. Acest epiteliu poate prezenta unele metamorfoze în dependență de vârstă și starea fiziologică a femeii. La acest nivel glandele lipsesc, iar musculoelastica dispusă pe trei straturi formează orificiul cervical extern. Joncțiunea scuamo-cilindrică a colului uterin definește granița dintre epiteliul scuamos stratificat și epiteliul cilindric secretor de la nivelul endocervixului. Imunohistochimic la acest nicel pot fi determinate multiple citokeratine, preponderent CK 4, 5, 6, 13, 15. Din punct de vedere morfologic, există două joncțiuni scuamo-cilindrice, cea originală prezentă de la naștere și una ectopică, determinată de dezvoltarea colului uterin și de modificările acestuia diferite în timpul menarhei sau sarcinii. Cu timpul, ectopia se remodelează și este înlocuită de metaplazie, aceasta fiind numită noua joncțiune scuamo-cilindrică sau joncțiunea funcțională. Zona dintre joncțiunea scuamocilindrică originală și cea funcțională este denumită zona de transformare, concept foarte important în patogeneza modificărilor neoplazice ale colului uterin. Toate leziunile neoplazice scuamoase ale colului uterin încep la nivelul noii joncțiuni scuamo-cilindrice (joncțiunea funcțională), iar extensia leziunilor canceroase are loc la nivelul zonei de transformare.

Vascularizarea arterială a colului uterin este asigurată de către ramurile descendente ale arterei uterine, artera cervico-vaginală cât și multiple ramificații cu traiect sinuos originare la nivelul acesteia.

Drenarea limfatică a colului uterin implică plexuri bogate care ulterior confluează în 3 pediculi:

- Preuretral;
- Retrouretral;
- Posterior.

Inervația colului uterin este asigurată atât de către ramuri vegetative simpatice, cât și parasimpatice originare din porțiunea terminală a plexului presacrat (Frankenhauser), care sunt responsabile de inervarea zonelor profunde ale endocolului și exocolului.

Diagnosticul cancerului de col uterin

Clinico-anamnestic

Cancerul de col uterin este considerat o boală ″tăcută″, întrucât stadiile incipiente ale acestei boli pot fi complet asimptomatice. Manifestările clinice nu apar decât după ce modificările precanceroase devin maligne şi invadează ţesuturile adiacente. Când acest lucru se întâmplă, cel mai frecvent poat fi determinată ***triada simptomatologică***:

A. Sângerările - determinate pe parcursul fluxului menstrual, acesta devenind mult mai abundent (menometroragie), în intervalul dintre două menstruații, după un contact sexual sau un examen pelvin. De asemenea, sângerările în postmenopauză pot fi un simptom al cancerului cervical.

B. Leucoree - secreție vaginală anormală prezentă în cantitate mare și uneori amestecată cu firișoare fine de sânge, este un simptom comun și des întâlnit în multe afecțiuni ginecologice. Este abundentă premenstrual, clară în afara unei infecții.

C. Durere în regiunea lombară și în momentul contactului sexual (dispareunia).

Cancerul cervical avansat prezintă următoarele simptome:

- anemia datorată pierderilor anormale de sânge;
- durerea pelvină, durerea și edemul a membrelor inferioare;
- frecvența urinară crescută;
- durerea în timpul urinării;
- constipația;
- scăderea ponderală marcată.

De menţionat că majoritatea femeilor cu displazie sau cancer pre-invaziv nu prezintă manifestări clinice, de aceea screening-testările sunt foarte importante.

Examenul fizic

Colul uterin este un organ uşor de investigat clinic şi paraclinic, prin intermediul consultului ginecologic. Ținând cont că majoritatea leziunilor precanceroase sau neoplazice apar la nivelul joncțiunii scuamo-cilindrice a colului uterin, diagnosticul precoce al cancerului la acest nivel ar trebui să fie facil, dacă femeile efectuează examinarea ginecologică periodică.

Examenul bimanual **şi** *tuşeul rectal* au o importanță deosebită în evaluarea extensiei bolii, în stabilirea atitudinii terapeutice chirurgicale, dar și în diagnosticarea unor patologii asociate:

- examenul colului uterin în specule – cancerul de col uterin poate avea diferite aspecte, în funcție de stadiul bolii sau de forma de dezvoltare. La nivelul cervixului, tumora poate fi exofitică, endofitică, ulcerativă sau polipoidă. Este necesar estimarea diametrului maxim al tumorii pentru stadializarea acestei patologii.
- examinarea bimanuală a organelor genitale interne (tuşeul vaginal) – ar putea constata un col uterin bombat, dur, mărit în dimensiuni „col în formă de butoi", parametrele afectate devin mai rigide, mai dureroase; se scurtează fornixurile vaginale. În cazul metastazării în anexe se palpează mase tumorale ale anexelor.
- examinarea rectală a organelor genitale interne şi a septului rectovaginal ar putea depista alte metastaze pelvine şi/sau concreşterea tumorii cervixului în intestin.
- la examenul fizic mai pot fi depistate edeme ale picioarelor (din cauza afectării parametrelor), hepatomegalie (metastaze în ficat), exudat pleural (metastaze pulmonare).
- Se palpează, de asemenea, ganglionii limfatici supra- şi subclaviculari, inghinali.

Investigaţiile paraclinice şi de laborator

Preluarea frotiului citologic de pe exo- şi endocervix. Din punct de vedere istoric, medicul român Aurel Babeş a descoperit în 1927, faptul că studiul frotiului vaginal poate fi folosit pentru diagnosticul precoce al cancerului de col uterin. Acelaşi lucru a fost descoperit şi de medicul grec Georgios Papanicolaou în 1928. Descoperirea acestuia a fost primită cu scepticism de comunitatea medicală până în 1943 când a

publicat un tratat de diagnostic al cancerului de col uterin folosind frotiul cervico-vaginal, lucrare care a impus această metodă diagnostică şi i-a adus notorietate internaţională lui Papanicolaou (figura 10).

Fig. 10. *Aurel A. Babeş (1886-1961), Nicholas G. Papanicolaou (1883-1962)*

Testul Babeş-Papanicolau (frotiu Papanicolau, examen citologic sau PAP-test) a fost introdus în practică în anul 1943 pentru a depista celulele anormale de la nivelul colului uterin şi este cel mai des folosit în screeningul acestui tip de cancer.

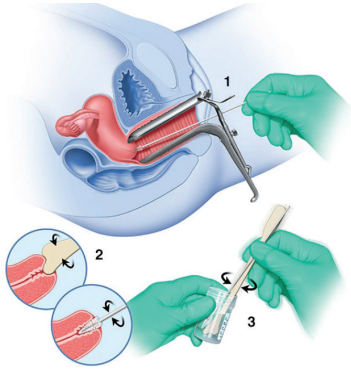


Fig. 11. *Testul Babeş-Papanicolau*

Este recomandat ca testul să fie programat în afara perioadei menstruale, iar cel mai bun interval de timp este considerat la 10-20 de zile după prima zi a menstruaţiei. De asemenea, este recomandat să nu fie utilizate spray-uri, creme, ovule, spermicide sau tampoane vaginale cu 48 de ore înainte de recoltarea frotiului. Pentru evitarea unor dificultăți în analiza şi stabilirea rezultatului, se recomandă şi abstinenţa sexuală pentru aceeaşi perioadă. Există trei tehnici de recoltare a materialului cervical: prin periaj al colului, prin utilizarea spatulei sau prin combinarea spatulei cu periuța de endocol. Sensibilitatea testului Papanicolau este de max 80%, ceea ce înseamnă că din 10 paciente cu transformări maligne, testul dă valori pozitive doar pentru 8, rămânând deci 2 rezultate fals negative – 2 paciente cu cancer declarate sănătoase. Există de asemenea şi riscul unui rezultat fals-pozitiv, întrucât specificitatea este de 70%. Frotiurile modificate sunt urmate obligatoriu de investigaţii suplimentare de mare specificitate (colposcopie, biopsie), astfel că nu se pune problema unor intervenţii terapeutice nejustificate. Deşi majoritatea testelor Papanicolau anormale sunt cauzate de infecţii sau inflamaţii care pot fi tratate, este necesară o nouă evaluare ulterioară pentru siguranţa că modificările celulare anormale au fost rezolvate. De regulă modificările

celulare revin la normal în mod spontan, după ce infecţia s-a vindecat de la sine sau în urma tratamentului. Aproximativ 5-10% din femeile care fac regulat un PAP-test au un rezultat anormal, dar numai un mic procent din aceste rezultate anormale arată modificări care ar putea evolua spre cancer de col uterin.

Pacientelor cu citologie anormală, fără leziune macroscopică cervicală, li se recomandă examinare colposcopică şi biopsie. Dacă examenul colposcopic nu evidenţiază modificări patologice sau dacă nu se vizualizează întreaga joncţiune scuamo-cilindrică - pacientelor cu citologie anormală li se efectuează un chiuretaj endocervical. Dacă nici chiuretajul endocervical nu evidenţiază o leziune care să explice citologia anormală, se recurge la o conizaţie, care are acurateţe superioară chiuretajului.

Genotipare virală prin testare ADN-HPV. Amplificarea ADN-ului ţintă prin tehnica PCR şi hibridizarea acizilor nucleici, pentru detectarea calitativă individuală (genotipare) de HPV în celule cervicale colectate în mediul lichid.

Scopul acestui test este de a tria pacientele pozitive pentru HPV 16 sau 18 care trebuie trimise imediat la colposcopie, de cele negative, la care se recomandă repetarea citologiei şi ADN-HPV detecţia tipurilor oncogene peste 12 luni.

Printre principalele indicaţii ale testării HPV se numără:

- ✓ Femei cu vârsta peste 30 ani ca test de rutină în combinaţie cu examenul citologic.
- ✓ Femei cu citologie negativă, dar cu testare anterioară pozitivă pentru tulpinile 16 şi 18, se recomandă repetarea testării şi citologiei la 12 luni (figura 12).

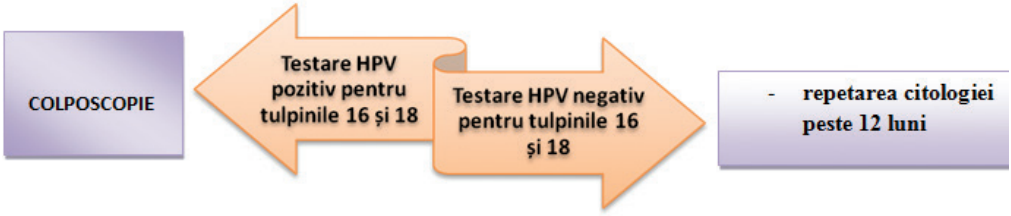


Fig. 12. *Conduita pacientei în raport cu testarea HPV*

✓ Femeile cu un rezultat ASC-US în urma examenului citologic. Femeile pozitive la testul HPV de risc crescut vor fi îndrumate spre colposcopie, iar cele cu rezultate negative vor fi urmărite prin citologie Babeş-Papanicolau de screening la 12 luni.

✓ Femeile cu rezultate negative la ambele teste, atât la testul HPV cât şi la citologia Babeş-Papanicolau, nu trebuie rechemate la screening decât după o perioada de 3 ani.

- ✓ Monitorizarea evoluției infecției determinate de o anumită tulpină HPV.
- ✓ Monitorizarea persistenței tulpinilor asociate cu risc crescut de cancer de col.
- ✓ Pre- și post-vaccinare în programele specifice de screening.

Colposcopia este o metodă de investigare nu doar a colului uterin, dar și a vaginului și a vulvei, unanim recunoscută în investigarea patologiei neoplazice (figura 13). Colposcopia este indicată în cazul în care frotiul Papanicolau denotă prezenţa unor leziuni ce necesită investigaţii suplimentare sau rezultatele testului PAP sunt incerte. În timpul colposcopiei, este folosit un instrument, numit colposcop, care este un dispozitiv optic alcătuit dintr-o sursă de lumină şi o lupă ce măreşte imaginea de 2 până la 60 ori, permiţând astfel să detecteze anomalii pe care nu le-ar fi depistat cu ochiul liber. Momentul optim pentru a efectua o colposcopie la femeia cu cicluri menstruale regulate este perioada zilelor 11-13 a ciclului menstrual. Examinarea colposcopică nu necesită anestezie şi nu este mai dureroasă decât un consult ginecologic obişnuit.

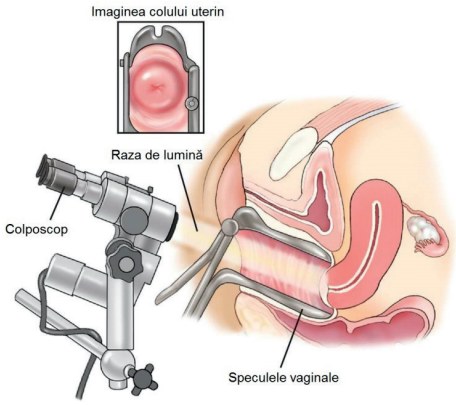


Fig. 12. *Colposcopie*

Într-o primă etapă (colposcopia directă simplă) colposcopul este poziționat la intrarea în vagin, fără ca aparatul sa atingă corpul pacientei și este examinată, fără pregatire prealabilă, suprafața mucoasei vaginale și a colului uterin. În al doilea timp, examinarea se va face după badijonarea cu acid acetic, astfel orice leziune premalignă ar trebui să apară "aceto-albă". Ultima etapă (testul Lahm-Schiller) constă în examinarea după badijonarea colului și vaginului cu soluție Lugol care provoacă colorarea omogenă brun închis a epiteliului normal (figura 14, 15).

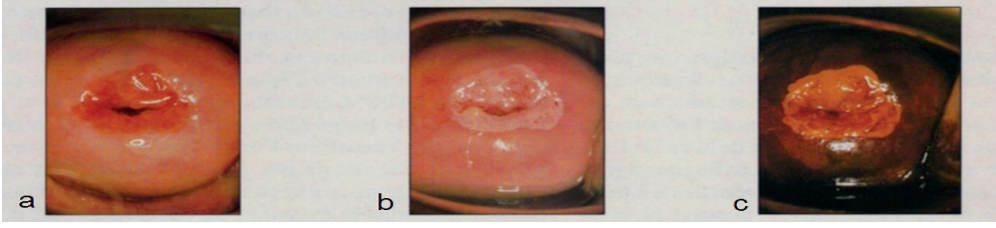


Fig. 14. a) *Colposcopie simplă. Zonă congestivă în regiunea orificiul extern. E necesar de a efectua diagnostic diferențial între un ectropion / displazie / cancer. b) Același col uterin după aplicarea de acid acetic 2%. Zona de interes a devenit albă ceea ce exclude diagnosticul de ectropion și sugerează o displazie. c) Testul Lahm-Schiller. Colorarea omogenă brun închis a epiteliului normal a colului. Zona de interes - iod-negativă.*

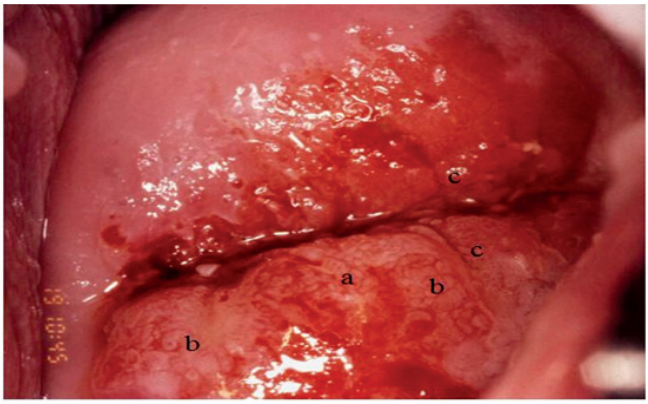


Fig. 15.
Cancer invaziv incipient:

a) contur iregulat marcat;

b) suprafețe franjurate;

c) suprafețe neregulate și atipia vaselor. Aplicare cu acid acetic 5%.

Colposcopia permite pe lângă vizualizarea leziunilor colului uterin și prelevarea biopsiei țintite de la nivelul leziunilor, ceea ce permite stabilirea cu certitudine a diagnosticul de cancer de col uterin. La leziunile suspecte colposcopic se va efectua biopsia cu biotomul. Practicarea biopsiei sub controlul colposcopic are avantajul de a evalua precis zona cea mai suspectă.

Există şi alte metode de prelevare a unor ţesuturi suspecte:

- *Chiuretajul endocervical* – se poate realiza şi în cadrul colposcopiei, dar de obicei este indicat când colposcopia nu permite vizualizarea leziunii în totalitate. În cadrul acestei manopere se pătrunde cu ajutorul unui instrument îngust, denumit chiuretă, până la nivelul regiunii superioare a colului uterin. O parte din ţesutul ce căptuşeşte această regiune este îndepărtat prin răzuire uşoară cu ajutorul chiuretei. Chiuretajul endocervical poate reprezenta o metodă de diagnostic în cazul leziunilor care se extind în canalul endocervical sau în cazul AGC-NOS.
- *Conizaţia diagnostică* – constă în îndepărtarea unei porţiuni de ţesut sub formă de con de la nivelul colului uterin ce conţine modificări patologice, împreună cu ţesutul normal din jur. Uneori, prin conizaţie poate fi extirpat întreg ţesutul modificat (conizaţia terapeutică), ceea ce permite o analiză amănunţită a acestuia, îi conferă o acurateţe mai mare, decât cea a biopsiei fracţionate ghidate colposcopic şi poate înlătura necesitatea unui alt tip de tratament.

Examinarea citologică şi histologică a probelor obţinute. Examenul histopatologic este standardul de aur pentru diagnosticarea patologiei neoplazice, dar și a leziunilor precursoare (figura 16). Se poate efectua din țesuturi recoltate prin biopsie (sub ghidaj colposcopic sau nu), prin chiuretaj endocervical, în urma excizionării unei porțiuni de col uterin (conizație, amputație de col, excizia cu ansă electrică) sau după efectuarea histerectomiei totale.

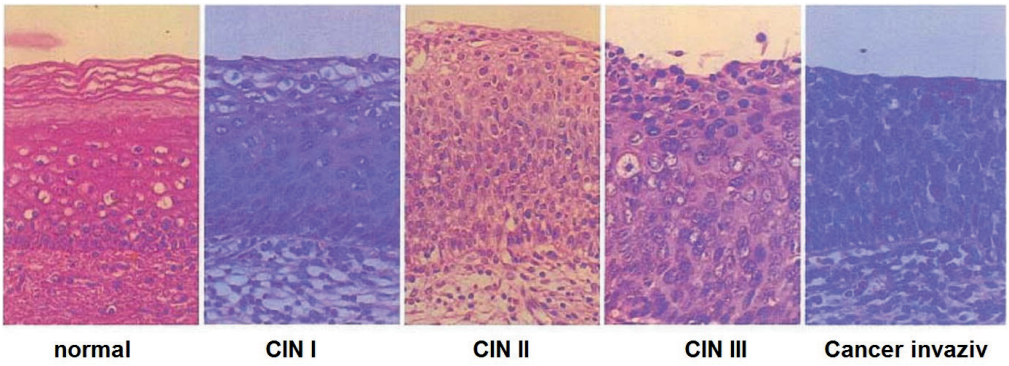


Fig. 16. *Aspectul histologic al modificărilor colului uterin*

Se indică o evaluare minimă a parametrilor hematologici, a funcției hepatice și renale la pacienta diagnosticată cu cancer de col prin evaluarea analizei generale a sângelui, analizei biochimice a sângelui: glucoza, urea, creatinina, bilirubina, ALAT, ASAT, amilaza, proteina totală și analizei generale a urinei.

O nouă eră în implementarea medicinii genomice este reprezentată de *profilarea tumorilor cervicale* pentru a depista mutații mecanice acționabile. Cea mai frecventă constatare este determinarea anomaliilor în calea 3-kinazelor fosfatidilinositidei (PI3K), mutațiile PIK3CA, mutații KRAS în 17,5% din adenocarcinoame, dar nici unul dintre carcinoamele cu celule scuamoase, ceea ce sugerează că aceste subtipuri tumorale vor avea nevoie de diferite tipuri de terapii țintite.

Mutații somatice noi au fost identificate în carcinoamele celulare scuamoase profilate, inclusiv substituțiile E322K în gena MAPK1, inactivarea mutațiilor din gena HLA-B și mutații în EP300, FBXW7, TP53 și ERBB2. Mutații somatice în ELF3 și CBFB au fost determinate în adenocarcinoamele colului uterin.

Stadializarea cancerului de col uterin este esențială pentru aplicarea unui management individualizat, iar pentru a efectua corect stadializarea este nevoie de metode suplimentare de identificare a progresiunii neoplasmului în organele adiacente. Aceste investigații suplimentare pot influența stadializarea sau schema terapeutică corectă și pot aprecia prognosticul fiecărui caz. Extensia tumorală se poate investiga prin următoarele metodele:

- Radiografia cutiei toracice;
- USG cavității abdominale, în special a spațiului retroperitoneal;
- USG bazinului mic;
- Rezonanța Magnetică Nucleară;
- Tomografia Computerizată cu contrast;

- Tomografia prin emisie de pozitroni (PET/CT);
- Urografia intravenoasă;
- Cistoscopia;
- Rectoromanoscopia.

Tabelul 3. Stadializarea TNM/FIGO pentru carcinomul colului uterin, AJCC, ediția a 8-a, 2017

TNM	FIGO	
Tx		Tumoarea primară nu poate fi apreciată
T0		Fără evidența tumorii primare
T1	**I**	Cancer al colului uterin în limitele colului uterin
T1a	**IA**	tumora invazivă se determină numai microscopic *Invazie stromală, cu adâncimea maximă de 5 mm, măsurată de la baza epiteliului și extindere orizontală de ≤ 7 mm. Implicarea spațiului vascular, venos sau limfatic nu afectează clasificarea.*
T1a1	**IA1**	invazia stromală masurată **≤** 3mm în adancime şi ≤ 7mm în lățime
T1a2	**IA2**	invazia stromală masurată > 3mm, dar ≤ 5mm în adîncime şi ≤ 7mm în lățime
T1b	**IB**	leziune clinică vizibilă limitată la cervix sau leziune microscopică mai mare de T1A/ IA2, inclusiv **toate** leziunile macroscopice, chiar și cele cu invazie superficială.
T1b1	**IB1**	leziune clinică ≤ 4cm în diametru
T1b2	**IB2**	leziune clinică > 4 cm în diametru
T2	**II**	carcinom extins dincolo de colul uterin, dar care nu s-a extins spre peretele pelvin sau 1/3 inferioară a vaginului
T2a	**IIA**	tumoare **fără** invazia parametrelor
T2a1	**IIA1**	leziune clinică ≤ 4 cm în diametru
T2a2	**IIA2**	leziune clinică > 4 cm în diametru
T2b	**IIB**	tumoare **cu** invazia parametrelor
T3	**III**	tumoarea se extinde la peretele pelvin* și/sau implică 1/3 inferioară a vaginului și/sau cauzează hidronefroză sau rinichi afuncțional
T3a	**IIIA**	tumoarea implică 1/3 inferioară a vaginului, fără extensie la peretele pelvin
T3b	**IIIB**	tumoarea se extinde spre peretele pelvin, și/sau cauzează hidronefroză sau rinichi afuncțional

T4	**IVA**	tumoarea invadează mucoasa vezicii urinare sau rectului și/sau se extinde în afara pelvisului (edemul bulos nu este suficient pentru clasificarea tumorii drept T4)

*Peretele pelvin este definit de mușchii, fasciile, structurile neurovasculare și porțiunile scheletale ale pelvisului osos.

N –	**Ganglioni limfatici regionali**
Nx	Gl. limfatici regionali nu pot fi apreciați
N0	Nu sunt metastaze în ganglionii limfatici regionali
N0(i+)	**Celule tumorale izolate în ggl. limfatici ≤ 0,2mm.**
N1	Metastaze în ganglionii limfatici regionali
M –	**Metastaze la distanță**
Mo	Nu sunt metastaze la distanță

M1 IVB Sunt metastaze la distanță (inclusiv diseminare peritoneală; implicarea ganglionilor limfatici supraclaviculari, mediastinali sau alți ggl. limfatici aflați la distanță; plămâni, ficat sau oase).

Clasificarea OMS a tumorilor maligne cervicale (2013)

➢ **Carcinomul scuamos (spinocelular) invaziv**

Reprezintă 80-90% din cancerele de col uterin.

Sistemul cel mai frecvent utilizat împarte carcinomul scuamos în:

- Keratinizant
- Nekeratinizant
- Bazaloid
- Verucos
- Papilar
- Lymphoepithelioma-like
- Scuamotranzițional

➢ **Adenocarcinomul invaziv**

Reprezintă aproximativ 15-20 % din totalul cancerelor invazive ale colului uterin. Poate prezenta următoarele forme histopatologice:

- Adenocarcinom
- endocervical de tip comun

- endometrioid
- cu celule clare
- mucinos de tip gastric, intestinal, inel cu pecete
- carcinom seros
- carcinom viloglandular
- carcinom mezonefroid
- adenocarcinom asociat cu carcinom neuroendocrin.

➢ **Alte tumori epiteliale**

- Carcinom adenoscuamos
- Carcinom cu celule Glassy
- Carcinom adenoid bazal
- Carcinom adenoid chistic
- Carcinom nediferențiat

➢ **Tumori neuroendocrine**

➢ **Tumori mezenchimale maligne**

- Leiomiosarcom
- Rabdomiosarcom
- Sarcom alveolar de părți moi
- Angiosarcom
- Tumori maligne de nervi periferici
- Alte sarcoame
- Liposarcom
- Sarcom endocervical
- Sarcom Ewing

➢ **Tumori mixte epiteliale și mezenchimale**

- Adenosarcom
- Carcinosarcom

➢ **Tumori melanocitare**

- Melanom malign

➢ **Tumori cu celule germinale**

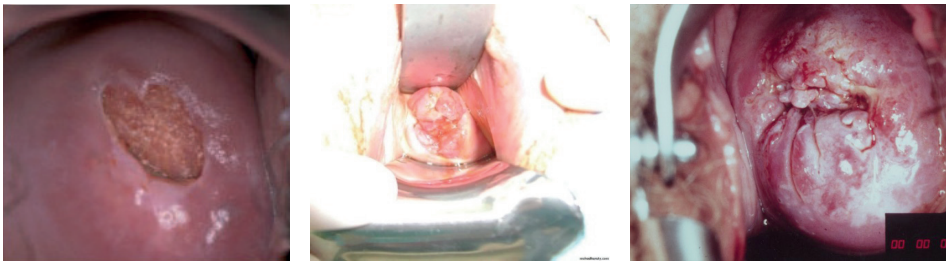
➢ **Tumori limfoide**

➢ **Tumori secundare**

Aspecte macroscopice ale cancerului de col uterin

Au fost expuse trei tipuri mai frecvent determinate de leziuni maligne ale colului uterin:

1. Forma exofită (vegetantă). Aceasta e depistată în zona exocervicală, formând o masă largă, friabilă, polipoidă, care prezintă sângerare spontană sau la contact.
2. Forma infiltrativă a carcinomului cervical, dă aspectul colului uterin „în formă de butoi". Această formă se decelează tardiv și posedă o evoluție insidioasă.
3. Tumora ulcerativă, o leziune care produce eroziunea colului și a zonei superioare a vaginului. Leziunea ulcerativă a colului uterin este evidențiată sub formă de ulcerații de excavare și cu necroză centrală și margini neregulate, dure și infiltrate.



a) ***b)*** ***c)***

Fig. 17. *Formele macroscopice a cancerului de col uterin:*
a) f. exofită; b) f. infiltrativă; c) f. ulceroasă.

În practica clinică sunt determinate și formele mixte exofito-ulcerative.

Căile de metastazare

- Per continuitate - sub formă de "pată de ulei". Evoluează cel mai frecvent prin extinderea către mucoasa vaginală, ţesutul pericervical, ligamentele cardinale, ligamentele utero-sacrate, ligamentele paracervicale şi corpul uterin. Invazia vezicii urinare şi rectului are loc relativ tardiv.
- Limfatică. Datorită reţelei limfatice bogate pe care o are colul uterin, în evoluţia bolii pot apărea metastaze timpurii. Colul uterin este drenat prin căile parametriale, cardinale, și ligamentele uterosacrale, în următorarele grupuri de **ganglioni limfatici regionali (Tabel 4 și figura).**

Tabelul 4. Ganglionii limfatici regionali ai colului uterin

I staţie	*II staţie*
- Ganglionii limfatici parametriali - Ganglionii limfatici paracervicali,uretrali - Ganglionii limfatici obturatori - Ganglionii limfatici hipogastrici (iliaci interni) - Ganglionii limfatici iliaci externi - Ganglionii limfatici sacrali	- Ganglionii limfatici iliaci comuni - Ganglionii limfatici inghinali - Ganglionii limfatici paraaortici

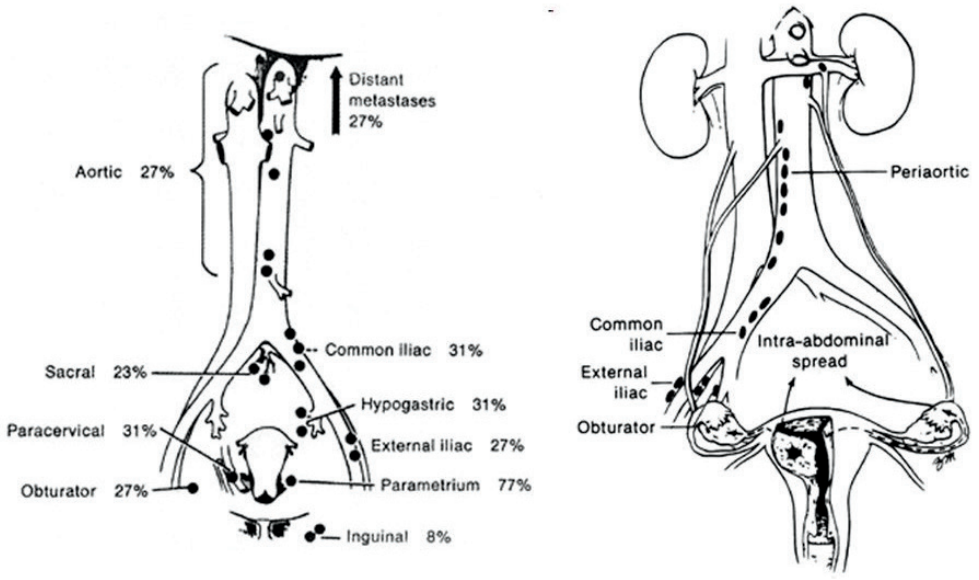


Fig. 18. *Diseminarea limfogenă a cancerului cervical*

Diseminarea hematogenă este mai puţin frecventă, dar relativ comună în stadiile avansate. Metastazele sunt determinate mai frecvent la nivelul pulmonilor, oaselor şi ficatului. Rar – creier, suprarenale, pancreas.

Tratamentul cancerului cervical

În stadiile precoce ale cancerului cervical, intervenţia chirurgicală este metoda preferabilă de tratament. Nu toate pacientele sunt candidate pentru intervenţie chirurgicală (patologie somatică gravă, imposibilitatea de a efectua intervenţia din cauza inaccesibilităţii colului uterin).

Excizia electrochirurgicală în ansă (LEEP). Procedură numită şi **Excizia largă în ansă a zonei de transformare (LEETZ).** Principiul metodei se bazează pe utilizarea cauterului electric pentru înlăturarea ţesutului afectat al colului uterin.

Astfel, o ansă de fir metalic este inserată în vagin și ulterior se recurge la înlăturarea unei porțiuni superficiale a colului uterin pentru examinarea cervicală și o porțiune mai profundă pentru pentru evaluarea canalului cervical.

Procedura este efectuată în condiţii de staţionar sau ambulator sub protecția anesteziei locale paracervicale.

Chirurgia LASER. Prevede utilizarea unui fascicul de laser prin acces vaginal, substituind un bisturiu, pentru a distruge celulele tumorale sau a obţine bioptatul.

Conizarea. Conizarea este o procedură chirurgicală prin care se înlătură o porţiune sub formă de conus a cervixului. În cadrul conizării poate fi folosită o ansă de fir metalic (ca în Excizia electrochirurgicală în ansă *Diatermoelectroexcizia (DEE))* sau un bisturiu (caz în care procedura este denumită „con-bioptat în cuţit").

Histerectomia. Histerectomia totală sau Histerectomia radicală (Wertheim) reprezintă tratamentul de elecție pentru marea majoritate a pacientelor diagnosticate cu cancer de col uterin. Anexele vor fi conservate la femeile în premenopauză, exceptând situații de patologie anexială asociată sau cele în care pacientele nu doresc păstrarea anexelor, astefel se înlătură ambele trompe fallope şi ovarele (*Salpingo-ooforectomie bilaterală*).

Histerectomie totală – această metodă constă în îndepărtarea chirurgicală a întregului uter (corpul uterin şi colul uterin), fără a înlătura vaginul sau ganglionii limfatici. Ovarele şi trompele uterine, de obicei, rămân funcţionale, excepţie fac cazurile când prezintă alte leziuni sau femeia are peste 45-50 de ani. Îndepărtarea uterului se face sub anestezie generală, printr-o incizie la nivelul abdomenului (histerectomie abdominală), prin vagin (histerectomie vaginală) sau laparoscopic (histerectomie laparoscopică). Infertilitatea este o consecinţă a acestei operaţii, iar complicaţiile rare sunt: infecţia, sângerările excesive, afectarea sistemului urinar sau a intestinelor.

Histerectomie radicală – E. Wertheim în 1898 publică lucrarea ce prezintă tehnica chirurgicală ce-i poartă numele. Aceasta presupune **înlăturarea uterului, cervixului, parametriului, treimii superioare a vaginului, ganglionilor limfatici regionali (limfadenectomie radicală regională).**

Exenterare pelvică - este un procedeu chirurgical ultraradical care definește extirparea tuturor organelor pelvine: vezică, uter și anexe, rectosigmoid. Este extrem de rar indicată, necesitând o bună justificare, este asociată cu o rată mare de complicații severe și oferă șanse reduse de vindecare și o modificare profundă a calității vieții.

Se descriu trei tipuri de exenterare:

a. Totală: se rezecă vezica urinară și uretra, uterul și anexele, parametrele, rectul, vaginul și o parte din mușchii *levator ani*;

b. Anterioară: se rezecă vezica urinară, uterul, anexele și parametrele, conservându-se rectul;

c. Posterioară: se conservă vezica urinară și uretra.

O treime din pacientele evaluate preoperator si considerate eligible pentru exenterație vor fi considerate inoperabile intraoperator. Dintre cele operabile, rezecția *in sano* va fi realizată în 75-97% din cazuri. Este caracteristică rata de mortalitate operatorie de 3-5%. Pacientele operate cu succes au o șansa de videcare de 50%.

Chirurgia laparoscopică și asistată robotic. Odată cu avansarea în domeniul chirurgiei minim invazive, chirurgia laparoscopică și robotică în cancerul de col uterin a devenit un subiect foarte actual.

Fig. 19. *Poziționarea troacarelor pentru histerectomia laparoscopică*

Fig. 20. *Laparoscopie asistată robotic*

Deşi majoritatea histerectomiilor sunt efectuate prin incizii abdominale largi, este posibilă şi utilizarea unei tehnici mai puţin invazive şi cu un termen de recuperare mai scurt – histerectomie prin laparoscopie, ce se efectuează în cazurile stadiilor precoce ale cancerului cervical. Conform unei revizuiri sistematice Cochrane, histerectomia radicală laparoscopică și histerectomia radicală robotizată, în comparație cu histerectomia abdominală radicală, sunt asociate cu o pierdere mai mică de sânge, o morbiditate infecțioase postoperatorii mai puține și perioadă redusă a spitalizării. Cu toate acestea, nu există dovezi privind evoluția procesului oncologic pe termen lung. Histerectomia laparoscopică, desigur, necesită o experienţă specializată a chirurgului, iar una din laturile dezavantajoase ale acestei tehnici, deloc de neglijat în operațiile oncologice, este limitarea câmpului operator.

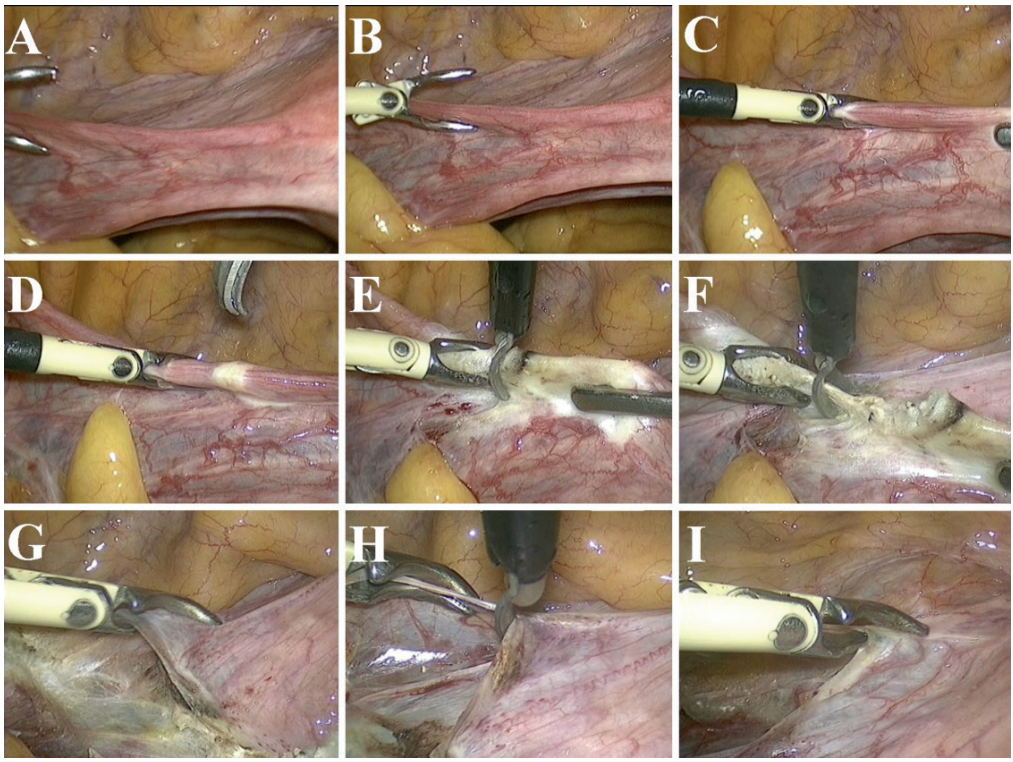


Fig. 21. Etapele histerectomiei laparoscopice. *A şi B) Manipularea uterină folosind instrumentul Clermont-Ferrand, expunând ligamentul rotund stâng. (C) Primul asistent tracționează ligamentul rotund stâng și chirurgul începe coagularea prin cauterizare bipolară. (D, E, F) Coagularea și secționarea ligamentului rotund cu foarfecele laparoscopic. (G, H, I) Deschiderea foiței anterioare a ligamentului larg de la ligamentul rotund.*

Trahelectomia radicală (efectuată din 1995)- include înlăturarea cervixului, ganglionilor limfatici şi a treimei superioare a vaginului. Uterul este ulterior reataşat părţii restante a vaginului. Pentru unele femei cu stadiul IA2 şi IB, trahelectomia radicală ar putea fi o operaţie care permite prezervarea capacității de procreare. Această intervenție implică un risc înalt în vederea unei graviditățI, totuşi în circa 40-50% cazuri, femeile supuse acestor tipuri de intervenții au născut la termen prin secţiunea cezariană.

Identificarea ganglionului santinelă face parte din conduita neoplasmului de col stadiul I, chiar dacă această metodă a fost folosită și în cazul tumorilor mai mari de 4 cm, cea mai bună rată de detecție este dovedită în cazul tumorilor mai mici de 2 cm.

Tehnica identificării ganglionului santinelă constă în injectarea directă la nivel cervical a unui colorant sau coloid radioactiv (technetium-99) în 2 sau 4 puncte (orele 3 și 9 sau orele 3, 6 12, 9 sau orele 1, 11, 8, 5). Identificarea ganglionului se va face intraoperator prin vizualizare directă în cazul utilizării colorantului sau reperarea cu

ajutorul sondei Gamma în caz de coloid radioactiv. Frecvent, ganglionul santinelă se identifică medial de vasele iliace externe, anterior de vasele hipogastrice sau în partea superioară a fosei obturatorii.

Recomandări în cazul folosirii tehnicii ganglionului santinelă în stadiile incipiente de neoplasm de col:

1. Excizia tuturor ganglionilor cartografiați intraoperator;

2. Orice ganglion suspect trebuie excizat, chiar dacă nu este identificat ca ganglion santinelă;

3. Dacă nu sunt identificați ganglioni santinelă la nivelul unui hemipelvis, se recomandă efectuarea limfadenectomiei pe acea parte;

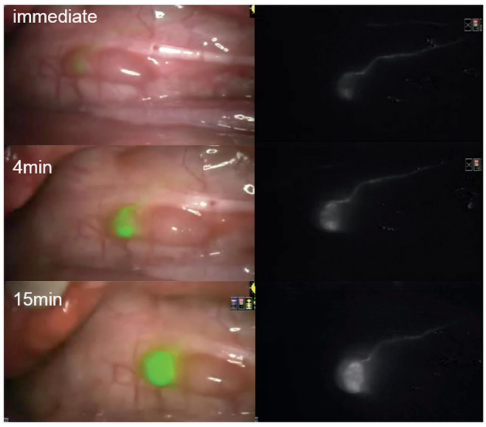


Fig. 22. *Detectarea cu succes a ganglionului santinelă folosind imagistica cu fluorescență*

4. Parametrectomia se efectuează în bloc cu tumora primară.

Radioterapia este o opţiune importantă de tratament al cancerului cervical. Radioterapia este administrată de sinestătător sau în diferite combinaţii cu chimioterapia confom deciziei radioterapeutului.

Există 2 tipuri de radioterapie:

1. Radioterapia externă (Telegamaterapie sau la distanţă) se administrează folosind tehnica conformațională 3D sau tehnici de radioterapie cu intensitate modulată (IMRT), inclusiv arcterapie modulată volumetric sau tomoterapie. Tumora și ganglionii limfatici regionali reprezintă volumele țintă pentru radioterapia externă: tumora primară a colului uterin și țesuturile adiacente, parametrele, corpul uterin, vaginul superior, ganglionii limfatici pelvini (obturatori, iliaci interni, externi, comuni și presacrați). În cazul în care ganglionii limfatici pelvini sunt invadați radioterapia externă se poate extinde și în regiunea ganglionară paraaortală, până la nivelul vaselor renale (45 Gy). În cazul invaziei ganglionare paraaortale, radioterapia externă se poate extinde și în zona ganglionară de deasupra vaselor renale. Radioterapia externă pelvină se poate administra ca tratament exclusiv sau, mai ales, ca tratament combinat sub formă de radiochimioterapie (preferabil chimioterapie de sensibilizare cu Cisplatin 40 mg/m2 săptămânal, alternative Carboplatin sau 5FU) cu o doză totală de 45-50 Gy (1,8-2 Gy pe fracție, 1 fracție pe zi, 5 zile pe saptamană). Durata totală a radioterapiei externe este recomandat să nu depășească 5-6 săptămâni.

Radioterapia internă (intracavitară, brahiterapia sau curieterapia, BT) - se administrează după completarea radioterapiei externe sau poate începe în cursul acesteia. Se utilizează brahiterapie endocavitară (uterină și vaginală), asociată sau nu cu brahiterapie interstițială. Se folosește brahiterapie 2D cu plan de tratament bazat pe radiografii sau, preferabil, bazată pe IRM sau CT (brahiterapie ghidata imagistic). Brahiterapia se administrează fracționat folosind tehnici HDR (high dose rate) sau PDR (pulse dose rate). Sursele radioactive în timpul procedurii sunt plasate în aplicatoare speciale: intrauterine şi vaginale şi sunt în contact cu tumora. Durata totală a brahiterapiei este de 1-3 săptămâni.

Radioterapia adjuvantă - urmează regulile de definire a volumelor țintă și doze similare radioterapiei definitive. Radioterapia externă pelvină adjuvantă (ca și cea preoperatorie) administrează o doză totală de 45-50 Gy (1,8-2 Gy pe fracție, 1 fracție pe zi, 5 zile pe săptămână). Se poate administra ca tratament combinat sub formă de radiochimioterapie (preferabil chimioterapie de sensibilizare cu Cisplatin 40 mg/m2 săptămânal, alternative Carboplatin sau 5-FU). Brahiterapia adjuvantă se asociază radioterapiei externe adjuvante dacă există zone limitate cu risc înalt de recidivă locală și care sunt accesibile brahiterapiei.

Tipurile de tratament radiant

- Radioterapie definitivă
- Radioterapie paliativă
- Radioterapie simptomatică
- Radioterapie postoperatorie

Principiile chimioterapiei în cancerul de col uterin

- ✓ **CF:** Cisplatin 100 mg/m² i.v. 1 zi, 5-Fluorouracil 1000 mg/m²/zi i.v.
- ✓ **PC:** Paclitaxel 135-175 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatin 75 mg/m² (sau Carboplatin AUC5-6) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- ✓ **CT:** Cisplatin 50 mg/m² i.v. 1 zi; Topotecan 0,75 mg/m² i.v. 1-3 zi; fiecare 3 săptămâni.
- ✓ **GC:** Gemcitabine 1000 mg/m² i.v. 1, 8 zi; Cisplatin 50-80 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3-4 săptămâni.
- ✓ **CV:** Cisplatin 80-100 mg/m² i.v. 1 zi; Vinorelbine 25 mg/m² i.v. 1, 8 zi; fiecare 3-4 săptămâni.
- ✓ **CI:** Cisplatin 100 mg/m² i.v. 1 zi; Ifosfamide 5000 mg/m² + Uromitexan 5000 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.

- ✓ **AI:** Doxorubicin 60 mg/m² i.v. 1 zi; Ifosfamide 5000 mg/m² + Uromitexan 5000 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- ✓ **IP:** Irinotecan 250-300 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatin 60 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3-4 săptămâni.
- ✓ **BIP:** Bleomycin 15 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatin 50 mg/m² i.v. 1 zi (sau Carboplatin 300 mg/m²); Ifosfamide 1000 mg/m² i.v. + Uromitexan 1000 mg/m² i.v. 1-5 zi; fiecare 3 săptămâni.
- ✓ **TIP:** Paclitaxel 135 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatin 75 mg/m² i.v. 2 zi; Ifosfamide 5000 mg/m² + Uromitexan 5000 mg/m² i.v. 2 zi; fiecare 3 săptămâni.
- ✓ **PVB:** Vinblastine 6 mg/m² i.v. 1, 2 zi; Bleomycin 15 mg/m² i.v. 1-5 zi; Cisplatin 100 mg/m² i.v. 5 zi; fiecare 3 săptămâni.
- ✓ **CAP:** Cyclophosphamide 600 mg/m² i.v. 1 zi; Doxorubicin 50 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatin 100 mg/m² i.v. 1zi; fiecare 3 săptămâni.
- ✓ **PM:** Cisplatin 100 mg/m² i.v. 1 zi; Methotrexate 40 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3-4 săptămâni.
- ✓ **MAP:** Methotrexate 40 mg/m² i.v. 1 zi; Doxorubicin 50 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatin 50 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- ✓ **FAP:** 5-Fluorouracil 600 mg/m² i.v. 1-3 zi; Doxorubicin 40 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatin 50 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3-4 săptămâni.
- ✓ **DC:** Docetaxel 75 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatin 75 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- ✓ **EP:** Etoposide 40 mg/m² i.v. 1-5 zi; Cisplatin 25 mg/m² i.v. 1-5 zi; fiecare 3 săptămâni.
- ✓ **PT:** Paclitaxel 175 mg/m² i.v. 1 zi; Topotecan 0,75 mg/m² i.v. 1-3 zi; fiecare 3 săptămâni.

Monochimioterapie:

Cisplatin, Ifosfamide, Paclitaxel, 5-Fluorouracil, Mitomycin C, Gemcitabine, Docetaxel, Irinotecan, Topotecan, Vinorelbine, Capecitabine .

Prima linie de tratament în stadiul local-avansat/metastatic/recidivant/ persistent: Cisplatin / Paclitaxel / Bevacizumab

- Cisplatin: 50 mg/m2 zi sau 2/ 3 săpt, i.v.
- Paclitaxel: 135-175 mg/m2 zi / 3 săpt, i.v.
- Bevacizumab: 15 mg/kg zi /3 săpt, i.v.

Bevacizumab-ul este un inhibitor al angiogenezei care poate fi utilizat pentru a trata cancerul de col uterin avansat. Este un anticorp monoclonal care blochează factorul de creștere endotelială vasculară (VEGF), implicat în neovascularizarea tumorii.

Imunoterapia este utilizarea medicamentelor pentru a stimula propriul sistem imunitar în recunoașterea și distrugerea celulele canceroase. O sarcină importantă a sistemului imunitar este capacitatea sa de a nu ataca celulele normale ale corpului. Pentru a face acest lucru, folosește „puncte de control" - molecule de pe celulele imune care trebuie să fie activate (sau dezactivate) pentru a începe un răspuns imun. Celulele canceroase folosesc uneori aceste puncte de control pentru a evita să fie atacate de către sistemul imunitar. Medicamentele care vizează aceste puncte de control reprezintă o nouă speranță în tratamentul neoplasmului malign al colului uterin. Pembrolizumab vizează PD-1, o proteină situată pe celulele sistemului imunitar. Deblocând PD-1, aceste medicamente stimulează răspunsul imunitar împotriva celulelor canceroase. Pembrolizumab poate fi utilizat la femeile cu cancer de col uterin recurent sau metastatic.

Cele 2 principale oncogene asociate cu cancerul indus de HPV, E6 și E7, sunt considerate la fel a fi ținte excelente pentru imunoterapie. Rezultate promițătoare au fost observate cu studii clinice care implică vaccinuri HPV terapeutice.

Tratamentul cancerului de col uterin conform stadiilor

Cancerul cervical poate fi detectat în cadrul unei biopsii efectuate la colposcopie după obţinerea unui PAP-frotiu anormal, sau în stadiile avansate acesta poate fi văzut cu ochiul liber în momentul plasării colului uterin în specule.

După stabilirea diagnosticului de cancer cervical, este stabilit stadiul afecţiunii în corespundere cu gradul de invazie al procesului în membrana bazală a colului uterin sau în afara lui, ceea ce va determina tratamentul ulterior şi prognosticul. Conduita terapeutică depinde de dorința pacientei de a-și conserva fertilitatea, de vârstă și de factorii de agresivitate tumorală prezenți.

Diagnosticul anatomopatologic corect privind extensia pe orizontală și în profunzime a tumorii, invazia limfovasculară și statusul marginilor piesei de excizie/ biopsie sunt cruciale în stabilirea conduitei.

- **Tratamentul cancerului preinvaziv**
  - Excizia elctrochirurgicală în ansă (LEEP)
  - Laser chirurgie. Conizare. Criodistrucţie.
  - Histerectomie totală cu sau fără salpingo-ooforectomie se va îndeplini în cazul leziunii multicentrice, localizării procesului în canalul cervical, asocierii cu un miom al uterului sau a unui chist ovarian (cînd nu se doreşte păstrarea funcţiei de procreare).

➢ **Stadiul IA1**

Riscul diseminării metastatice ganglionare în stadiul IA1 este mai mic de 1%, iar riscul de recidivă locală invazivă 2 %. Diagnosticul anatomopatologic corect privind extensia pe orizontală **și în profunzime a tumorii, invazia limfovasculară și statutul marginilor piesei de excizie/biopsie sunt cruciale în stabilirea conduitei.**

Tratamentul include:

- *fără invadarea spațiului limfovascular cînd se doreşte păstrarea funcției de procreare*
- Conizare/Trahelectomie radicală (înlăturarea cervixului)
- *fără invadarea spațiului limfovascular cînd nu se doreşte păstrarea funcției de procreare*
- Histerectomie totală cu sau fără salpingo-ooforectomie

  Se recomandă anexectomia bilaterală în următoarele situaţii:
  - pacientă aflată la menopauză;
  - existenţa unei patologii anexiale asociate;
  - pacienta nu doreşte păstrarea anexelor.
- Histerectomie totală cu sau fără salpingo-ooforectomie, evidarea ganglionilor limfatici pelvini (operaţia Wertheim).
- Radioterapie.
- *cu invazia spațiului limfovascular la pacientele care doresc păstrarea fertilităţii* Trahelectomie +Limfadenectomia pelvină este recomandată, împreună cu biopsia ggl.santinelă.
- *cu invazia spațiului limfovascular la pacientele care nu doresc păstrarea fertilităţii* se recomandă histerectomie cu limfadenectomie pelvină (se poate efectua tehnica ganglionului santinelă.

➢ **Stadiul IA2**

Riscul metastazelor ganglionare este > 5% şi riscul de recidivă invazivă locală este de 3,6%.

Tratamentul include:

- Histerectomie totală cu sau fără salpingo-ooforectomie;
- Histerectomie totală cu salpingo-ooforectomie, evidarea ganglionilor limfatici pelvini ± ggl santinel**ă** (operaţia Wertheim) reprezintă tratamentul de elecţie în acest stadiu.
- Conizare/Trahelectomie radicală (înlăturarea cervixului) + limfadenectomie pelvină ± ggl santinelă– *când se doreşte păstrarea funcției de procreare*.

  În cazul pacientelor inoperabile din motive medicale sau care refuză intervenția chirurgicală, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul de radioterapie. Radioterapia reprezintă o alternativă de tratament în lipsa posibilităţii aplicării tratamentului chirurgical.

➢ **Stadiul IB1**

Pacienta aflată în stadiul IB1 este considerată a fi candidată ideală pentru histerectomia radicală cu limfadenectomie pelvină, chirurgia având avantajul unei stadializări postchirurgicale corecte, care se va reflecta într-o terapie adjuvantă adecvată.

Tratamentul include:

- Radioterapie asociată reprezintă o alternativă de tratament în lipsa posibilităţii aplicării tratamentului chirurgical.
- Trahelectomie radicală + limfadenectomie pelvină, **în** tumori < 2cm, *când se doreşte păstrarea funcţiei reproductive.*
- Conizare ± chimioterapie neoadjuvantă, în tumori <2cm, fără LVSI.
- Terapia antineoplazică cu scheme ce conţin compuși de platină.

Prezenţa ganglionilor pelvini pozitivi şi dimensiunea crescută a tumorii încadrează pacienta în grupul de risc intermediar, iar asocierea radioterapiei postoperatorii determină creşterea semnificativă a intervalului liber de boală şi scăderea mortalităţii

➢ **Stadiul IB2**

Tratamentul include:

- Tratament combinat din chimioterapie şi radioterapie.
- Histerectomie totală cu salpingo-ooforectomie, înlăturarea ganglionilor limfatici pelvini (operaţia Wertheim), urmată de radioterapie, chimioterapie.
- Radioterapie asociată, concomitent cu monochimioterapie (în lipsa contraindicațiilor).

➢ **Stadiul IIA1**

Tratamentul include:

- Radioterapie asociată, concomitent cu monochimioterapie (în lipsa contraindicațiilor)
- Histerectomie totală cu salpingo-ooforectomie, înlăturarea ganglionilor limfatici pelvini (operaţia Wertheim), urmată de radioterapie, chimioterapie.
- Chimioterapia cu scheme ce conţin compuși de platină.

Radiochimioterapia poate avea aceeaşi rată de vindecare ca şi chirurgia primară şi poate fi indicată în cazurile inoperabile din motive medicale sau în cazul pacientelor care acceptă mai uşor radioterapia decât intervenţia chirurgicală.

➢ **Stadiul IIA2**

Echipa multidisciplinară poate recomanda în stadiul local avansat IIA2 una din următoarele opțiuni:

− chimioterapie (cisplatinum) asociată cu radioterapie definitivă (externă și brahiterapie)

sau

− Histerectomie totală cu salpingo-ooforectomie, înlăturarea ganglionilor

limfatici pelvini (operaţia Wertheim) cu sau fără limfadenectomie para-aortică

sau

− radioterapie externă, chimioterapie de radiosensibilizare (cisplatinum) și brahiterapie, urmate de histerectomie adjuvantă.

- **Stadiul IIB**

Tratamentul include:

- Radioterapie asociată concomitent cu monochimioterapie (în lipsa contraindicațiilor).
- Polichimioterapie în concomitenţă cu Cisplatin.

- **Stadiul IIIA/IIIB.**

Radio-chimioterapia concomitentă (radioterapia externă și brahiterapia endocavitară utero-vaginală, asociate cu chimioterapia bazată pe cisplatinum) reprezintă tratamentul de elecţie. Stadiul III este un stadiu avansat de boală, tratamentul chirurgical primar fiind exclus.

O opțiune de tratament chirurgical în stadiul III poate fi reprezentată de exenteraţia pelvină reprezintă un procedeu chirurgical ultraradical care poate fi oferit unui număr foarte redus de paciente cu boală recidivată după terapia primară a cancerului de col uterin. Selecția pacientelor trebuie să fie foarte riguroasă, fără adenopatie paraaortală.

- **Stadiul IVA**

Radioterapie concomitent cu chimioterapie, conform planului individual de tratament.

- **Stadiul IVB** – cancer avansat (metastatic), este considerat incurabil.

Se recomandă evaluarea preterapeutică (în scopul stabilirii extensiei bolii, a comorbidităților) și discutarea beneficiilor și riscurilor asociate oricărei variante terapeutice propuse în cadrul comisiei multidisciplinare. Chimioterapia pe bază de săruri de platină, asociată sau nu cu tratament antiangiogenic (Bevacizumab), este tratamentul de elecție în acest stadiu.

Radioterapia paliativă - pentru tumora primară sau metastaze la distanţă (osoase, cerebrale etc.) sau radiochimioterapia sunt utile în unele cazuri selecționate. În stadiul IVB tratamentul vizează, în majoritatea cazurilor, doar îmbunătăţirea calității vieții, fără a exclude posibilitatea creșterii supraviețuirii.

Prevenirea cancerului de col uterin

Odată cu descoperirea că cancerul de col uterin este cauzat de infecția cu HPV și de dezvoltarea vaccinării profilactice în anii 90, există acum mijloacele prin care se poate realiza o abordare mai globală a prevenirii prin vaccinarea profilactică. Vaccinarea poate fi privită ca o prevenție primară, rar screeningul - ca prevenție secundară.

Conceptul din spatele vaccinării profilactice este acela de a obține un nivel ridicat de anticorpi neutralizanți specifici tipului, îndreptați împotriva HPV care sunt capabili să prevină infecțiile cervicale. Descoperirea care a dus la vaccinurile pe care le avem astăzi este că proteina capitală majoră a HPV, L1, s-ar putea autoasambla în așa-numitele particule asemănătoare virusului, care s-au dovedit a fi extrem de imunogene. Au fost produse două vaccinuri, ambele bazate pe particule asemănătoare virusului obținute din tipurile 16 și 18 HPV, fiecare având un adjuvant diferit. Unul a fost bivalent (tipurile 16 și 18), iar celălalt vaccin a fost quadrivalent pentru a include tipurile responsabile de condiloame genitale (tipurile 6 și 11). Ambele vaccinuri au obținut o eficacitate foarte ridicată (>95%) în prevenirea infecției cu HPV și eficacitate similară în prevenirea neoplaziei intraepiteliale cervicale de tip, precum și a leziunilor vaginale și vulvare. Cu toate acestea, datele din aceste studii au demonstrat că vaccinurile erau ineficiente la femeile care aveau deja o infecție HPV stabilită. Majoritatea țărilor dezvoltate au introdus programe de vaccinare pentru fetele prepubescente și au existat dovezi timpurii ale unui beneficiu pentru sănătatea publică, cu reducerea incidenței infecțiilor cu risc ridicat, o incidență redusă a anomaliilor cervicale și chiar o reducere a condiloamelor genitale la bărbați care nu au fost vaccinați.

Dezvoltări recente în vaccinarea profilactică. O evoluție în acest sens a fost producerea unui vaccin nulvalent care adaugă tipurile 31, 33, 45, 52 și 58 la vaccinul care conține tipurile 6, 11, 16 și 18. Vaccinul nevalent a fost autorizat în unele țări, inclusiv în Statele Unite și Regatul Unit și poate înlocui bine vaccinurile bivalente și quadrivalente în următorii câțiva ani. Vaccinarea profilactică are mijloacele de a salva sute de mii de vieți, dar acest lucru va necesita voința politică de a asigura implementarea vaccinării în țările sărace cu resurse.

Screening-ul cancerului de col uterin

Sensul literal al cuvântului „screening" este de protecție față de pericol. Programele de screening pentru cancerul cervical se realizează pentru detectarea leziunilor cervicale precursoare sau invazive în timpul în care poate fi oferit un tratament efectiv. Populația care nu se încadrează în screeningul organizat au cel mai mare număr de cazuri cu forme invazive de cancer.

Întrucât cancerul colului uterin are o lungă perioadă de evoluţie sub forma unor leziuni precursoare, depistarea şi tratarea acestora reprezintă o măsură extrem de eficientă de prevenire a cancerului de col invaziv.

În ultimii 40 de ani, numărul de cazuri de cancer de col uterin și numărul de decese cauzate de acesta au scăzut semnificativ din cauza disponibilității testelor Papanicolau obișnuite, care pot localiza leziunile precanceroase cervicale înainte de a se transforma în cancer.

Există două teste diferite care sunt recomandate în cazul screening-ului pentru cancerul de col uterin. Testul cel mai cunoscut și cel mai frecvent utilizat este testul citologic sau PAP (Papanicolau). Un test mai nou, care este folosit în unele programe de screening, cercetează prezența infecției cu papilomavirus uman (HPV). Se utilizează ambele doar atunci când un test (testul Papanicolau sau testul HPV) este

pozitiv. În cazul acesta, celălalt test poate fi utilizat pentru a verifica rezultatul înainte de efectuarea unui examen ginecologic.

Recomandări pentru efectuarea Pap testului:

- ✓ *screeningul inițial*: este iminent ca femeile să fie supuse Pap-testului odată cu debutul vieții sexuale.
- ✓ *screeningul femeilor până la 30 ani*, se recomandă prelevarea Pap-testului la fiacare 3 ani.
- ✓ *screeningul femeilor de la 30 ani în sus*:
  - trei Pap-testuri negative (normale) cu interval de 3 ani consecutiv, apoi interval de 5 ani.
  - grupul de risc – fiecare an.
- ✓ *screeningul femeilor cu vârsta* ≥ 65 ani:
  - ≥ 65 ani – fiecare 5 ani.
  - ≥ 65 ani, grupul de risc – Pap-test fiecare an.
- ✓ *screeningul după histerectomie* - pacienta supusă histerectomiei subtotale cu păstrarea colului uterin va urma screening cu Pap-test în funcție de raportarea la prevederile pentru femeia neoperată.

Prognostic

Această previziune a medicului în legătură cu boala pacientei se construiește în funcție de datele obținute. Prognosticul cancerului de col uterin este strâns corelat cu extinderea bolii în momentul stabilirii diagnosticului. Principalii factori de prognostic sunt:

- stadiul şi volumul tumorii;
- invazia ganglionară pelvină şi para-aortală;
- tipul histologic şi gradul de malignitate;
- invazia vasculară şi limfatică.

Șansele de supraviețuire la cinci ani după ce a fost stabilit diagnosticul de cancer cervical sunt:

- stadiul I - 80-99%
- stadiul II - 60-90%
- stadiul III - 30-50%
- stadiul IV - 20%.

Circa 80% din recurenţe apar în primii 2 ani după stabilirea diagnosticului. Factorii nefavorabili de prognostic sunt: implicarea în proces a ganglionilor limfatici, invazie cervicală stromală adâncă, diametru şi volum mare al tumorii, extindere parametrială marcată, tip histologic scuamos nediferenţiat sau non-scuamos.

Tabelul 5. Tipurile de profilaxii în cancerul de col uterin

Profilaxia primară	Profilaxia secundară	Profilaxia terțiară
Fete 9-14 ani	**Femei ≥30ani**	**Toate vârstele**
- vaccinare HPV - informații privind sănătatea și avertismente privind utilizarea tutunului - educație sexuală adaptată vârstei și culturii	- "testează și tratează" abordare unică a vizitei - testarea HPV pentru tipurile cu risc oncogenic înalt - tratamentul Ca in situ	- tratamentul cancerului invaziv și îngrijirea paliativă

Bibliografie

1. Cancerul cervical. Procol clinic național PCN-142, Chișinău, 2015.
2. Alemany L., de Sanjose S., Tous S., Quint W. et al. Time trends of human papillomavirus types in invasive cervical cancer, from 1940 to 2007. International Journal of Cancer. Vol. 135 (1), 2014, pag. 88-95.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 157: Cervical Cancer Screening and Prevention. Obstet Gynecol. Jan-2016, Vol. 127 (1), p.2-20.
4. ASCCP. Updated Consensus Guidelines for managing abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. August 2014.
5. Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, et al. Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: Results of ACRIN6671/ GOG0233 trial. Gynecol Oncol. Vol.142, 2016, pag.413-419.
6. Bosch F.X., de Sanjose S. The epidemiology of human papillomavirus infections and cervical cancer. Disease Markers. 2007. Vol.23 (4), pag.213-227, 2007.
7. Bray F., Lortet-Tieulent J., Znaor A., Brotons M. et al. Patterns and trends in human papillomavirus-related diseases in Central and Eastern Europe and Central Asia. Vaccine. Vol. 31, 2013, pag.32-45.
8. Castellsague X., Pawlita M., Roura E. et al. Prospective seroepidemiologic study on the role of human papillomavirus and other infections in cervical carcinogenesis: evidence from the cohort. International Journal of Cancer. Vol. 135 (2), 2014, pag.440-452.
9. Chen A.A., Heideman D.A., Boon D., Gheit T. et al. Human papillomavirus 45 genetic variation and cervical cancer risk worldwide. Journal of Virology. Vol. 88(8), 2014, pag.4514- 4521.
10. Cova C. Luque R. Advances in mechanochemical processes for biomass valorization. BMC Chem Eng. Vol.1, 2019, p.16.
11. Davies Philip, Valuță Diana. Evaluarea capacității și Recomandările pentru un Program Național de Screening al cancerului de col uterin în Republica Moldova. Chișinău, 2014.

12. Elit L, Reade CJ. Recommendations for follow-up care for gynecologic cancer survivors. Obstet Gynecol. Vol.126, 2015, pag.1207-1214.

13. Guțu L., Sofroni D., Iacovleva I. Particularităţi imuno-umorale ale pacientelor cu cancer cervical local-avansat, stadiile II-III. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale Numărul 4(40), pag. 193-198, 2013 . ISSN 1857-0011.

14. Khan MJ, Werner CJ, Darragh TM et al. ASCCP Colposcopy Standards. J Low Genit Tract Dis. Vol.21, 2017, pag.223– 229.

15. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505. J Clin Oncol. Vol.33, 2015, pag.2129-2135.

16. Krishnamurti U, Movahedi-Lankarani S, Bell DA, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Primary Carcinoma of the Uterine Cervix. College of American Pathologists, 2017.

17. Margul DJ, Yang J, Seagle BL, et al. Outcomes and costs of open, robotic, and laparoscopic radical hysterectomy for stage IB1 cervical cancer. J Clin Oncol. Vol.36, 2018, Abstract 5502.

18. Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. N Engl J Med, Vol.379, 2018, pag.1905-1914.

19. Minion LE, Tewari KS. Cervical cancer - State of science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition. Gynecol Oncol. Vol.148(3), 2018, pag.609-621.

20. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. N Engl J Med. Vol.379, 2018, pag.1895-1904.

21. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet, Vol.383, 2014, pag. 524–32.

22. Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies. Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. Gynecol Oncol, Vol.146, 2017, pag.3-10.

23. Screening for cervical cancer. US Preventive Services Task Force Recommendation Statements. US Preventive Task Force. Vol.320(7), 2018, pag.674-686.

24. Warner K. Huh, Kevin A. Ault, David Chelmow et al. Use of Primary High-Risk Human Papillomav*irus Testing for Cervical Cancer Screening: Interim Clinical Guidance*. J Lower Gen Tract Dis. Vol.19, 2015, pag.91–96.

9.2. CANCERUL ENDOMETRIAL

Sofroni Dumitru, Cucieru Cristina

Endometrul reprezintă o formă de țesut cu un potențial dinamic de excepție, aflat sub influența hormonală a axului hipotalamo – hipofizo – ovarian. Reprezintă structura uterină la nivelul căreia are loc un impresionant șir de transformări ce caracterizează etapele funcționale din viața femeii. Dincolo de complexa lui fiziologie, endometrul poate fi sediul unor patologii variate, dintre care neoplazia de tip malign este una dintre cele mai frecvente.

Cancerul de endometru, cu o incidență în continuă creştere în ultimele decenii, tinde să devină cel mai frecvent cancer al sistemului genital feminin, cel puțin pentru ţările avansate socio-economic.

Cercetarea minuțioasă a particularităților epidemiologice, fiziopatologice și strategiei terapeutice permite determinarea femeilor incluse în grupul de risc, contribuie la reducerea riscului de contractare a acestei maladii și facilitează stabilirea precoce a diagnosticului.

Primele mențiuni vis-a-vis de subiectul vizat își au originea în India, Egiptul antic, Grecia. Astfel Aiurveda în opera sa "Cunoașterea vieții", în sec. III- IV î.e.n. menționa pentru prima dată despre tumorile sistemului reproductiv. În perioada feudalismului, renumitul medic anatomopatolog al acelor timpuri Aribazii (325-400) descria cu lux de amănunte anatomia și fiziologia organelor genitale feminine, preponderent a corpului uterin. Enciclopedistul și practicianul Avicena (980-1037) în renumita sa monografie "Canoanele științei medicale" oferea răspunsuri la întrebările axate pe sănătatea femeii.

Ambroise Parré (1510-1590) a făcut referiri marcante ce țin de evaluarea patologiilor uterine iar Matthew Baillie în 1973 a prezentat caracteristica destul de amplă a cancerului endometrial.

Particularități epidemiologice

În structura morbidității oncologice la nivel mondial cancerul endometrial este clasat pe locul șase în rândul femeilor și pe locul 15 în rândul populației generale. Incidența în plan global a neoplasmului endometrial în anul 2018 a reprezentat peste 380.000 de cazuri.

Incidența cea mai înaltă 24,9 cazuri la 100 mii populație în anul 2018 a fost înregistrată în Belorusia iar cea mai joasă rată a fost înregistrată în Puerto-Rico cu 17,4 cazuri la 100 mii populație.

În Statele Unite, cancerul uterin se clasează pe locul patru la femei, reprezentând 7% din totalul cazurilor noi de cancer. În 2017, au fost diagnosticate 61.000 cazuri

noi de cancer uterin și aproape 11.000 femei au decedat din cauza acestei patologii, afectând, în primul rând, femeile aflate în postmenopauză cu vârsta medie de stabilire a diagnosticului la 62 de ani. Cea mai înaltă rată a cazurilor noi, în funcție de vârstă, între 2010 și 2014, a fost detectată la femeile în perioada perimenopauzală și după menopauză (16,7% pentru vârsta de 45-54 ani, 34,5% pentru 55- 64 de ani și 25,8% pentru 65–74 ani). Deși cancerul endometrial apare, în general, la femeile aflate în menopauză și cu vârsta de 45 de ani sau mai mult, 30% dintre femeile cu cancer endometrial sunt mai tinere de 40 de ani.

În Republica Moldova, conform datelor Cancer Registrului Național incidența cancerului de corp uterin (inclusiv sarcoamele uterine) în anul 2018 a reprezentat 19,6 %ooo, iar rata mortalității înregistrate a fost de 6,7 %ooo.

Tabelul 1. Incidența și mortalitatea prin cancer endometrial în R. Moldova, 2016-2018 (nr. absolut și $\%_{000}$)

	Incidența n.a. / $\%_{000}$			Mortalitatea n.a. / $\%_{000}$		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Cancer Endometrial C54	348	346	360	164	121	124
	18,9	18,8	19,6	8,9	6,6	6,7

Etiopatogeneza

Incidența în creștere a cancerului endometrial pe mapamond este datorată cu predilecție creșterii duratei medii de viață la populația de sex feminin în condițiile în care incidența maximă a cancerului de endometru vizează grupa de vârstă 61-70 ani, precum și existența unor factori de risc cum ar fi folosirea estrogenilor neantagonizați ca terapie de substituție la femeile în menopauză, creșterea incidenței obezității, care tinde să devină „epidemică", a diabetului zaharat și hipertensiunii arteriale asociate acesteia, îmbunătățirea posibilităților de investigație.

Factorii de risc pentru cancerul endometrial includ:

- ***Obezitatea*** – Femeile obeze sunt mai predispuse decât femeile cu greutate normală la dezvoltarea cancerului endometrial, deoarece organismul lor prezintă concentrații mai înalte de estrogen. Riscul cancerului endometrial este, de asemenea, mai mare la femeile cu *diabet zaharat* sau/și*hipertensiune arterială*, probleme care apar la multe femei obeze. Astfel, în cancerogeneza carcinomului endometrial se impune "triada" de risc major prezentată de obezitate, boala hipertonică și diabetul zaharat.

- ***Anovulație cronică*** – sindromul ovarelor polichistice (Stein-Levental). Anovulația este atunci când nu este eliberat un ovul din ovar în timpul ciclului menstrual. Dacă acest lucru se petrece pe parcursul mai multor cicluri, se instalează anovulația cronică. Acest lucru poate crește riscul de a dezvolta cancer endometrial.
- ***Terapia cu estrogen*** – Terapia de substituție hormonală este utilizată pentru a controla simptomele menopauzei. Femeile care beneficiază de terapie cu estrogen fără protecție gestagenică prezintă un risc crescut de a dezvolta cancer endometrial. Utilizarea pe termen lung și dozele mari de estrogen sub această formă par să crească acest risc. Progesteronul protejează uterul, astfel, femeile care utilizează o combinație de estrogen și progesteron au un risc mai scăzut de cancer endometrial, decât femeile care utilizează numai estrogen.
- ***Tratamentul cu tamoxifen*** – Femeile care iau medicamentul tamoxifen pentru a preveni sau a trata cancerul de sân au un risc crescut de a dezvolta cancer endometrial. Acest risc pare să fie legat de efectul estrogenic al tamoxifenului asupra uterului.
- ***Istoricul familial de cancer endometrial -*** existența unor rude de gradul I care au suferit de cancer endometrial crește riscul de a suferi de această maladie.
- ***Factorul genetic –*** În anumite cazuri, cancerul endometrial poate fi cauzat de o mutație genetică, într-o afecțiune cunoscută sub denumirea de sindrom Lynch. Sindromul Lynch crește riscul de cancer endometrial, ovarian, intestinal și alte forme de cancer, iar aceste tipuri de cancere apar adesea la o vârstă mai mică, decât la persoanele care nu au sindromul Lynch.
- ***Nuliparitatea*** (lipsa unei sarcini pe parcursul vieții) – Sarcina modifică echilibrul hormonal spre progesteron, care poate proteja uterul. Sarcinile pot proteja împotriva cancerului endometrial. Femeile care nu au fost niciodată însărcinate prezintă un risc mai mare de cancer endometrial, mai ales dacă sunt și infertile (nu au capacitatea de procreare).
- ***Istoric de radioterapie pelvină.***

Au fost identificaţi şi o serie de *factori protectori* pentru cancerul de endometru: activitatea fizică, administrarea contraceptivelor orale combinate, terapia hormonală combinată de substituţie în menopauză, multiparitatea, fumatul, scăderea ponderii corporale şi alimentaţia bogată în produse de soia.

Tipurile cancerului endometrial

Conform datelor literaturii de specialitate sunt descrise 2 tipuri moleculare ale carcinomului endometrial:

- Tip I - tumorile estrogen-dependente care de obicei sunt diagnosticate la femeile tinere și obeze. Aceste tumori pot prezenta instabilitate microsatelitică și mutații ale pTEN, PIK3CA, KRAS și CTNNBI. Tumorile estrogen-

dependente reprezintă majoritatea covârșitoare de aproximativ 90% a carcinoamelor endometriale. În majoritatea cazurilor cancerul endometrial de tip I este reprezentat de adenocarcinomul endometrioid.

- Tip II - estrogen-independente ce tind să apară la femeile în postmenopauză. Aproximativ 10-30% au o mutație p53. Până la 10% din carcinoamele endometriale sunt de tip II. Histotipurile carcinomului hormonal-independent de tip II sunt carcinomul seros şi cel cu celule clare.

Tumorile tip II sunt, în general, mai puțin diferențiate și au prognostic mai rezervat, decât tumorile de tip I.

Stările precanceroase

Merită atenție propunerea lui B. I. Jeleznova (1977) de a considera stări precanceroase pentru cancerul endometrial: hiperplazia atipică a endometrului (schimbări adenomatoase difuze), adenomatoza în focar și polipii adenomatoși.

Stările precanceroase ale endometrului se caracterizează prin anumite schimbări histo-patolologice difuze sau în focar, care sunt comune cancerului (atipie, polimorfism, multiplicarea intensă a celulelor epiteliale), însă sunt exprimate într-un grad mai mic ca în cancer, în afară de acestea lipsesc semne de creștere infiltrativă.

Hiperplazia endometrială (HE), care poate fi leziunea precursoare cu cea mai înaltă frecvență a cancerului de endometru, este de obicei diagnosticată atunci când se evaluează femeile care se prezintă cu sângerări anormale uterine, prin biopsie de endometru. Sistemul de clasificare cel mai frecvent utilizat pentru hiperplazia de endometru „per general" este cel al OMS din 1994, în care modificările arhitecturale glandulare și atipiile citologice sunt utilizate pentru a identifica patru tipuri de hiperplazie endometrială si anume hiperplazia simplă sau complexă, cu sau fără atipii. Hiperplaziile endometriale reprezintă o varietate de modificări histologice caracterizate prin proliferarea elementelor glandulare și stromale, însoțite de o creștere adaptativă a vascularizației, uneori cu sau fără infiltrație cu celule rotunde. Reprezintă un spectru de alterări morfologice și biologice ale glandelor endometriale și stromei, ce variază, de la exagerări ale unor trăsături fiziologice la carcinom *in situ*, generalizate, interesând tot endometrul, sau pot fi limitate la arii restrânse, sugerând și posibilitatea existenței unor factori locali în producerea lor. Riscul de malignizare în cazul hiperplaziei simple este de < 1 %, hiperplaziei complexe – risc de 5-10% şi hiperplaziei atipice - un risc în mediu de 30% (22-57%) al malignizării.

Hiperplazia endometrială este rezultatul unei stimulări estrogenice persistente, prelungite, a endometrului, cea mai comună cauză fiind repetarea ciclurilor anovulatorii. Hiperplazia poate rezulta, de asemenea, din producția endogenă excesivă sau administrarea exogenă de estrogeni. Recamier în 1850 a descris starea de hiperplazie endometrială. Se consideră că hiperplazia endometrială apare atunci

când estrogenul, fără efectele de contracarare ale progesteronului, stimulează dezvoltarea celulelor endometriale legând receptorii estrogenului din nucleele celulelor endometriale. Expunerea acestor celule proliferative estrogen-dependente la progesteron, indică îngustarea țesutului endometrial atât prin reducerea numărului de receptori ai estrogenului, cât și prin creșterea ratei de conversie a estradiolului la estronă, un estrogen mai puţin eficient, printr-o creștere a activității de dehidrogeneză a estradiolului.

Frecvența asocierii dintre hiperplazia endometrială atipică și carcinomul endometrial variază între 17 și 52%, cu o rată de progresie către carcinom variabilă la 1 – 28% în funcție de severitatea leziunii, context în care introducerea terminologiei EIN (neoplazie intraepitelială endometrială) conferă o mai mare acuratețe a predicției acestui risc comparativ cu clasificarea OMS (Organizația Mondială a Sănătății) din 1997.

Evaluarea endometrială la femeile cu risc de leziuni maligne se face prin biopsia endometrială, care este o manevra minim invazivă. Evaluarea histeroscopică a sângerărilor uterine anormale prezintă avantajul vizualizării directe a patologiei endometriale și facilitează biopsia directă. Ecografia transvaginală este o metoda ieftină, non-invazivă și convenabilă de vizualizare indirectă a endometrului. Așadar, se recomandă să fie utilizată ca o primă metodă pentru evaluarea patologiei uterine la femeile aflate la premenopauză ce prezintă sângerări uterine anormale.

Tratamentul hiperplaziei endometriale constă în administrarea unui progestogen sau a unei intervenții chirurgicale radicale, în funcție de complexitatea leziunii și de dorința pacientei de a păstra fertilitatea.

Anatomia topografică a uterului, fiziologia și vascularizația.

Uterul, derivat inițial din canalele Muller, este un organ cavitar cu formă de trunchi de con cu baza orientată către superior și vârful către inferior care măsoară la nulipare 6,5 cm lungime, iar la multipare 7,8 cm lungime, are un diametru transvers de 5 cm la bază și 3 cm în porțiunea medie a colului și un diametru antero-posterior de 2,5 – 3 cm. Este descrisă o porțiune îngustată semicirculară, în partea sa mijlocie, numită istmul uterului. Acesta împarte uterul în:

- Corpul uterin - care are aspectul unui con turtit antero-posterior care prezintă două fețe și două margini.
- Colul uterin- este mai îngust și mai puțin voluminos decât corpul și are forma unui butoiaș cu doua fețe convexe și două margini groase și rotunjite.

Poziția uterului este determinată de anumite axe și unghiurile dintre acestea:

➢ *unghiul de flexiune*- este unghiul dintre axa corpului și axa colului uterin și are 140-170 grade. Uterul este în mod normal în anteflexiune.

➢ *unghiul de versiune* dintre axa colului și axa vaginului. Are în mod normal 90-110 grade, iar uterul este în ante-versiune.

Fața anterioară a corpului uterin vine în raport cu vezica urinară și ansele intestinale în anumite situații. Fundul și fața posterioară vin în raport cu ansele intestinale. Marginea laterală are raport cu artera uterină, iar coarnele uterine se continuă cu trompele uterine.

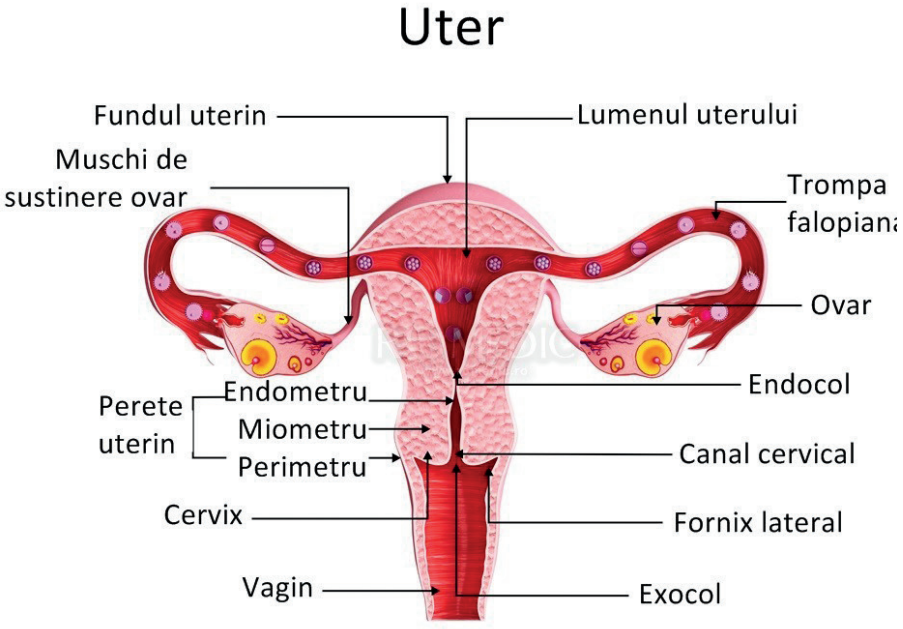


Fig. 1. *Anatomia uterului*

Mijloacele de fixare ale uterului sunt reprezentate de *mijloacele de suspensie* și *mijloace de susținere*.

Mijloacele de suspensie sunt mijloace care ancorează uterul de pereții excavației pelvine, reprezentate de:

A. Ligamentele late ale uterului

B. Ligamentele rotunde ale uterului

Mijloace de susținere ale uterului sunt structurile fixatoare la organele adiacente, la lamelele sacro-recto-genito-pubiene și la perineu.

1. Fixarea la organele adiacente:

- porțiunea supravaginală a colului uterin și ismul aderă la fundul vezicii urinare prin septul utero-vezical.

- prin ligamentele sacro-recto-genito-pubiene se face aderența la rect, indirect.

2. Fixarea la lamele sacro-recto-genito-pubiene:

- acestea sunt condensări ale țesutului pelvis-subperitoneal
- aderă la rect, la porțiunea cervico-istmică a uterului, la fornixul vaginal și la baza vezicii urinare, din acestea se structurează:

  a) ligamentele utero-sacrate;

  b) ligamentele pubo-uterine;

  c) ligamentele cardinale.

3. Fixare la perineu:

- acesta este cel mai important mijloc de susținere al uterului.

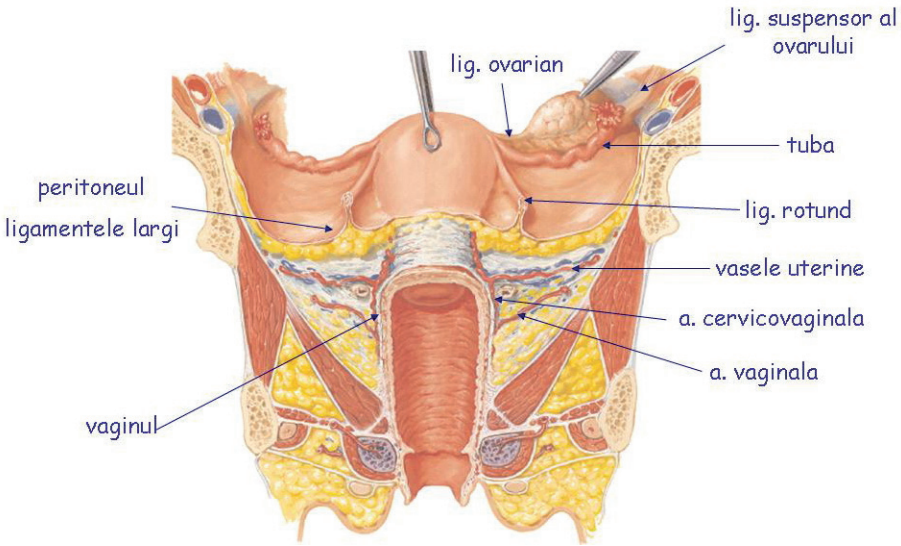


Fig. 2. *Mijloacele de fixare a uterului*

Configurația internă a uterului:

- uterul prezintă o cavitate virtuală care comunică cu trompele uterine și cu vaginul.

Vascularizația arterială a uterului:

- artera uterină cu originea în artera iliacă internă. Aceasta dă ramuri colaterale și ramuri terminale.
- artera ovariană cu originea în artera epigastrică inferioară.

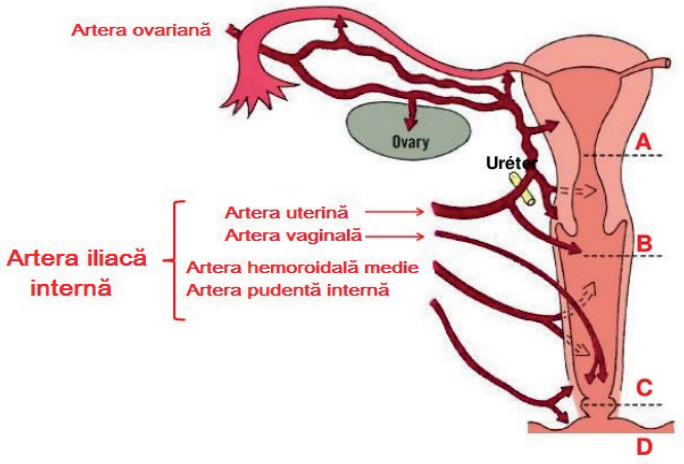


Fig. 3. *Vascularizația arterială a uterului*

Vascularizația venoasă a uterului.

Sângele venos al uterului se colectează în sinusurile uterine din stratul plexiform al uterului. De aici pleacă vene care formează plexul venos uterin. Din plexul uterin sângele venos e drenat:

- prin venele uterine;
- vena iliacă internă;
- vena ligamentului rotund care se varsă în vena epigastrică inferioară.

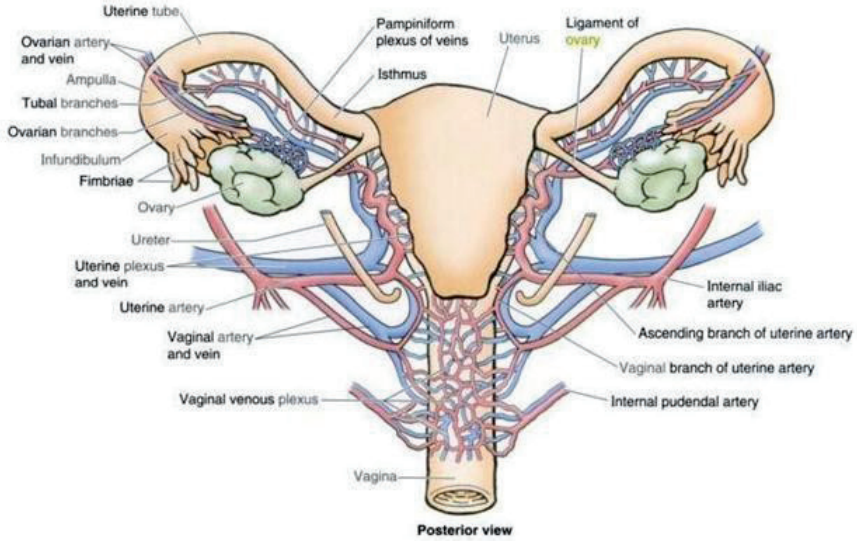


Fig. 4. *Vascularizația venoasă uterului*

Vascularizația limfatică:

Uterului îi sunt atribuite patru rețele limfatice de origine:

1. *Mucoasă* (foarte bine dezvoltată la nivelul corpului uterin);
2. *Musculară* (capilare limfatice fine cu traiect independent de vasele sanguine);
3. *Seroasă* (vase limfatice fine subendoteliale, aflate strict la nivelul în care uterul e acoperit de peritoneu);
4. *Subseroasă* (vase limfatice care preiau limfa din rețelele mucoasă, musculară, seroasă și se varsă în vase limfatice voluminoase din țesutul subperitoneal de pe suprafața externă a uterului, unde acesta este acoperit de peritoneu. Acestea formează o rețea subseroasă care va forma vasele colectoare la marginile uterului.

Colectoarele limfatice ale corpului uterin sunt organizate în trei pediculi:

a) pedicul principal;

b) pediculul accesor transversal (iliac extern);

c) pediculul accesor anterior (al ligamentului rotund al uterului).

Inervația uterului:

- inervația parasimpatică provine din nucleul parasimpatic pelvin
- inervația simpatică este asigurată de plexul utero-vaginal (din plexul hipogastric inferior) dar și de plexul ovarian (din plexul aortico-abdominal).

Fiziologie - rol, functii, mecanisme

Rolul uterului este de a fixa blastocistul în endometrul transformat estrogeno-progestativ.

Peretele uterin are o grosime considerabilă, fiind alcătuit din trei tunici: seroasă, miometru și endometru.

- **Miometrul.**

Este cel mai gros dintre toate straturile și e alcătuit din fibre musculare netede separate de țesut conjunctiv. În cursul sarcinii, miometrul se hiperplaziază dar și se hipertrofiază. După naștere, unele părți ale fibrelor musculare netede se distrug, astfel, în timp, uterul revine la dimensiunile inițiale.

- **Endometrul.**

Endometrul poate fi împărțit în două zone pe baza implicării lor în modificările din timpul ciclului menstrual: stratul bazal și funcțional.

Stratul funcțional este adiacent cavității uterine. Acest strat se dezvoltă în prima parte a ciclului menstrual. Proliferarea este indusă de estrogen (faza foliculară a ciclului

menstrual), iar modificările ulterioare ale acestui strat sunt generate de progesteron din corpus luteum (faza luteală). Este adaptat pentru a oferi un mediu optim pentru implantarea și creșterea embrionului. Acest strat este complet eliminat în timpul menstruației.

Stratul bazal funcționează ca o zonă regenerativă pentru cel funcțional după eliminarea sa.

Ciclul menstrual

Responsabili de apariția acestuia sunt hormonii estrogen și progesteron care controlează activitatea organelor din sistemul reproductiv feminin. Ciclicitatea menstruală se instalează de obicei în jurul vârstei de 12-15 ani și se consumă către vârsta de 45-50 de ani.

Sunt descrise următoarele faze ale ciclului menstrual:

I. ***Faza proliferativă*** (foliculară). Debutul acesteia coincide cu începutul foliculogenezei pentru un grup limitat de foliculi ovarieni. Se dezvoltă teaca internă foliculară și simultan cu aceasta începe să secrete estrogeni care stimulează proliferarea celulelor endometriale.

II. ***Faza secretoare*** (luteală) începe după producerea ovulației și e produsă sub influența progesteronului. Acțiunea acestuia intervine în continuarea celei a estrogenilor, determinând dezvoltarea suplimentară a celulelor glandulare. În această fază endometrul atinge o grosime maximă, ca urmare a acumulării secrețiilor și distensia lumenului glandular. Dacă intervine fecundarea ovocitului, se produce nidația zigotului în peretele uterin pe parcursul fazei secretorii a ciclului menstrual.

III. ***Faza menstruală***. La sfârșitul acesteia endometrul conține o porțiune din lamina propria, porțiunile bazale ale glandelor uterine și porțiuni izolate de epiteliu.

Următorii factori sunt responsabili de detașarea și eliminarea epiteliului endometrial:

- ciclurile alternative de contracție-relaxare ale arterelor spiralate;
- activarea metaloproteinazelor matriceale locale;
- eliberarea locală a prostaglandinelor, citochinelor și a monoxidului de azot.

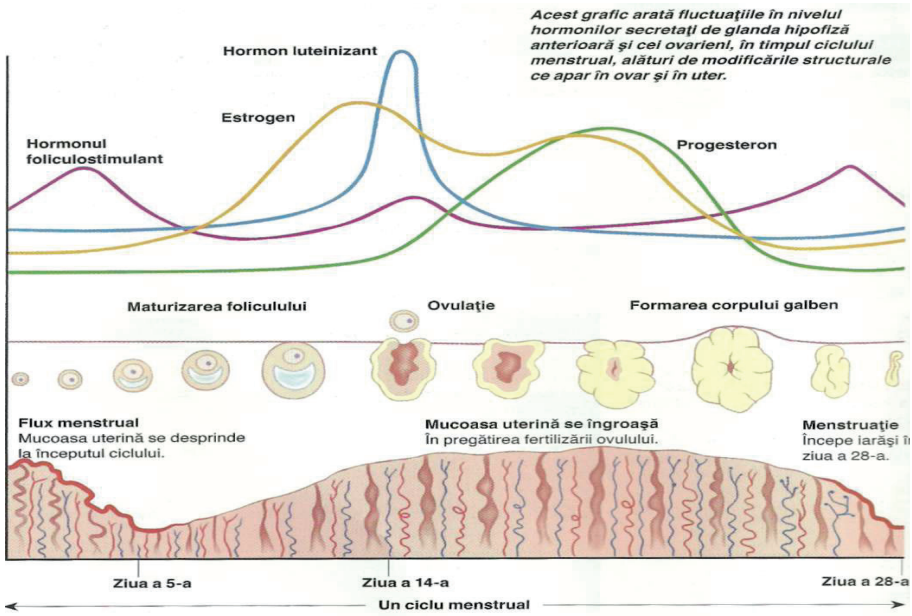


Fig. 5. *Ciclul menstrual*

Metodele de diagnostic ale cancerului endometrial

Pentru determinarea tacticii specifice în fiecare caz de hemoragie postmenopauzală şi de anomalie hemoragică premenopauzală sunt necesare următoarele componente:

Clinico-anamnestic

Stabilirea prezenţei în anamneză a hemoragiilor neobişnuite care se pot instala şi stopa intermenstrual, fie în menopauză; limforee vaginală sau alte eliminări sangvinolente; durere pelvină, precum şi stabilirea prezenţei factorilor de risc.

Semnul clinic patognomonic pentru cancerul endometrial (> 90%) este:

- hemoragia uterină apărută la o femeie postmenopauzală. Astfel 1/3 dintre femeile aflate în menopauză cu sângerare au cancer endometrial, iar la femeile perimenopauzale un semn de alarmă îl reprezintă anomaliile de intensitate şi frecvenţă ale fluxului menstrual. Cu toate că această manifestare clinică este precoce şi intempestivă, multe dintre paciente o ignoră şi nu se prezintă în cel mai scurt timp pentru investigaţii.
- leucoreea anormală este un alt semn clinic în neoplazia endometrială. Iniţial are aspect seros, apoi devine seromucoasă şi franc purulentă în stadiile avansate ale bolii.

Semne clinice care se manifestă tardiv în evoluția maladiei și se asociază cu implicarea în proces a stucturilor anatomice adiacente sunt:

- durerea pelvină
- dispareunie
- urinare dificilă și dureroasă
- hematurie
- constipație

Examenul fizic

- examenul colului uterin în specule – pot fi determinate modificări patologice ale colului uterin, eliminări sanguinolente.
- examinarea bimanuală (tuşeul vaginal) – a organelor genitale interne ar putea constata un cervix obişnuit, parametrele afectate devin mai rigide, mai dureroase, se scurtează fornixurile vaginale în cazul impicării epiteliului şi stromei cervixului în proces.

În cazul metastazării în anexe se palpează mase tumorale ale anexelor.

- examinarea rectală a organelor genitale interne şi a septului rectovaginal sporesc informaţiile obţinute, completând datele examinării bimanuale şi ar putea depista date sugestive pentru metastazele pelvine şi/sau concreşterea tumorii cervixului în intestin.
- la examenul fizic mai pot fi depistate: hepatomegalie (sugestivă pentru metastazele în ficat), exudat pleural (sugestiv pentru metastazele pulmonare).

Se palpează, de asemenea, glandele mamare, ganglionii limfatici supra- şi subclaviculari, inghinali.

Investigaţiile paraclinice şi de laborator

Se indică o evaluare minimă a parametrilor hematologici, funcției hepatice și renale la pacienta diagnosticată cu cancer endometrial prin evaluarea analizei generale a sângelui (anemie secundară menometroragiei/metroragiei), analizei biochimice a sângelui: glucoza, urea, creatinina, bilirubina, ALAT, ASAT, amilaza, proteina totală și analizei generale a urinei, cu scop de evaluare a funcționalității organice și excluderii comorbidităților sau a focarelor secundare, ceea ce ar modifica crucial tactica teraputică și ar impune necesitatea selectării unui tratament personalizat.

Antigenul CA 125, o glicoproteina cu greutate moleculară de 220kD, prezintă relevanță diagnostică majoră în cancerul ovarian seros; de asemenea poate fi folosit ca marker secundar in cancerul endometrial răspândit în afara corpului uterin. Valorile normale pentru CA 125 sunt sub 35 U/ml. Creșteri fiziologice survin în cursul menstruației și la femei însărcinate.

Rolul major al antigenului CA 125 nu este în stabilirea diagnosticului de cancer endometrial, ci în monitorizarea tratamentului.

Pot fi determinate trei situații :

- scăderea la normal a nivelului markerilor indică înlăturarea completă a tumorii sau remisia sa;
- persistența unor nivele patologice, eventual după o ușoară scădere, indică existența unei tumori reziduale și/sau apariția metastazelor;
- creșterea nivelului markerilor după o perioadă de normalizare indică recurența tumorii.

Preluarea frotiului citologic de pe exo- şi endocervix (vezi cancerul de col uterin)

- *Dilatarea şi chiuretajul (D&C)*

Dacă proba de biopsie endometrială nu oferă suficient țesut sau dacă biopsia sugerează cancer, dar rezultatele nu sunt clare, este necesar să fie efectuată D&C. Procedura începe prin administrarea anesteziei locale sau generale și dezinfectarea vaginului. Colul este verificat si dilatat, cu dilatatoare de dimensiuni progresiv crescătoare. Se raclează cavitatea și se extrage țesutul endometrial. Țesuturile extrase se trimit la laborator pentru efectuarea examenului histopatologic.

- Examinarea citologică şi histologică a probelor obţinute.

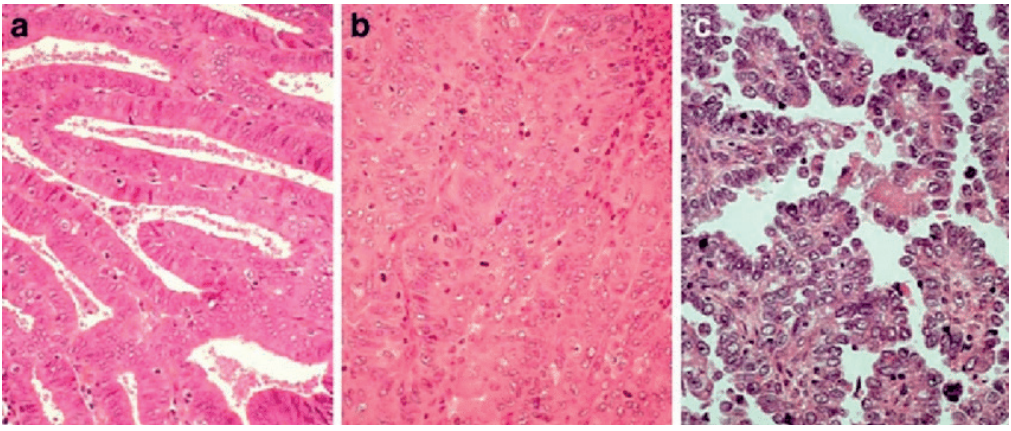


Fig. 6. *Examenul histopatologic în caz de: a) carcinom endometrioid G1; b) carcinom endometrioid G3; c) carcinom seros papilar*

Răspândirea procesului tumoral se poate investiga prin metodele: Radiografia organelor cutiei toracice, USG organelor cavităţii abdominale, în special a spaţiului retroperitoneal, USG bazinului mic, Rezonanța Magnetică Nucleară, Tomografia Computerizată cu contrast, Tomografia prin emisie de pozitroni (PET), Urografia intravenoasă, Cistoscopia și Rectoromanoscopia, scintigrafia osoasă.

Absența afectării extrauterine a carcinomului pot fi confirmate de o laparascopie sau laparatomie de diagnostic, la necesitate cu prelevare de biopsie.

Ultrasonografia transvaginală este considerată investigația imagistică de primă intenție care necesită a fi efectuată. În postmenopauză, evaluarea prin examen ultrasonografic a grosimii endometriale are o precizie ridicată pentru stabilirea diagnosticului de cancer endometrial, folosind o valoare limită de 3 mm. Când este determinată creșterea grosimii endometrului este recomandată efectuarea raclajului diagnostic al cavităţii uterine, care reprezintă standardul de aur pentru stabilirea diagnosticului histologic. Rolul investigațiilor preoperatorii este de a stabili grupurile de risc și a defini managementul chirurgical. O radiografie toracică trebuie efectuată ca componentă a evaluării inițiale. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) cu substanță de contrast este cea mai bună metodă pentru detectarea invaziei miometriale sau a implicării cervicale.

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET/CT), este utilizată pentru detectarea metastazelor ganglionare. În acest test, glucoza radioactivă este administrată pentru a depista celule canceroase. Deoarece țesutul tumoral utilizează o rată mai mare de glucoză decât țesuturile normale, respectiv captarea în formațiunea tumorală va fi mai înaltă. Un scaner poate detecta depozitele radioactive. Scanerele speciale combină un PET-scan cu un CT pentru a localiza mai exact focarele de răspândire tumorală. Scanările PET nu reprezintă o componentă a "rutinei" investigaționale a cancerului endometrial precoce, dar poate fi utilizat predilect în evaluarea cazurilor avansate.

Formele histopatologice ale cancerului endometrial

În majoritatea cazurilor cancerul endometrial este reprezentat de adenocarcinomul endometrioid, aproximativ 80% dintre cazuri, care este preponderent estrogen-dependent (tip I). Adenocarcinomul cu celule clare, carcinomul seros şi carcinomul nediferenţiat sunt histotipurile carcinomului hormonal-independent de tip II, caracterizate prin agresivitate înaltă şi prognostic rezervat.

Clasificarea histopatologică a cancerului endometrial (OMS)

- Endometrioid (adenocarcinom)
  - Tipic
  - Variante
    - Viloglandular
    - Cu diferenţiere scuamoasă
    - Secretor
    - Ciliat

- Adenocarcinom seros papilar
- Adenocarcinom cu celule clare
- Adenocarcinom mucinos
- Carcinom scuamos
- Carcinom nediferenţiat
  - Cu celule mari sau mici
- Carcinom mixt (două sau mai multe forme histologice în care componentul minor reprezintă 10% şi mai mult din tumoare)

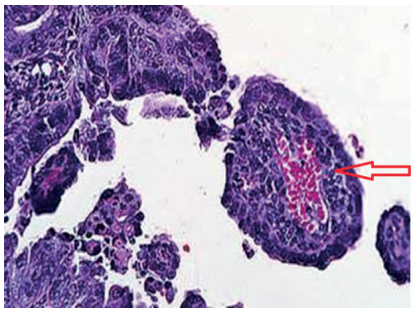


Fig. 7. *Adenocarcinom endometrial*

Gradul de diferențiere tumorală este rezultatul unui scor al trăsăturilor histologice și reprezintă un factor de prognostic important.

Gradele de diferențiere sunt:

- **G1** – înalt diferențiat, corespunde unei tumori cu evoluție preponderent locală cu risc redus de metastazare la distanță;
- **G2** – moderat diferențiat;
- **G3** – slab diferențiat - în care țesutul de origine este dificil de identificat, prezintă în general o evoluție rapidă cu tendință către metastazare;
- **G4** – nediferențiat sau anaplazic.

Cu cât gradul tumoral este mai mare (cu atât este mai puțin diferențiat carcinomul), cu atât este mai mare probabilitatea invaziei miometriale, metastazării ganglionare pelvine sau para-aortale și diseminării ectopice.

Zonele anatomice

C54.0 Istmul uterin

C54.1 Endometrul (inclusiv stroma endometrială)

C54.2 Miometrul

C54.3 Fundul uterin

C54.8 Leziuni suprapuse ale corpului uterin

C54.9 Corpul uterin

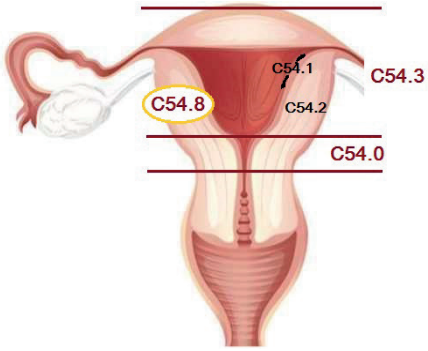


Fig. 8. *Zonele anatomice ale uterului*

Biomarkerii cancerului endometrial

Biomarkerii cancerului endometrial, dintre care momentan s-au evidențiat: K-ras, HER2/neu, receptorul factorului de creștere epitelial (EGFR), subunitatea catalitică 3-kinază fosfatidilinozitol (PI3KCA), receptorul 2 al factorului de creștere (FGFR2), omologul fosfatază și tensină (PTEN), p53, p21, Ki-67 (un index de proliferare celulară),proteina X (BAX) asociată cu BCL2, un promotor al genei pentru apoptoză, Bcl-2 un supresor al apoptozei, expresia receptorilor pentru estrogen și progesteron (ER și PR), și factorul de creștere endotelial vascular A, cunoscut ca VEGF-A .

Expresia imunohistochimică a anticorpului p14 ARF este invers proporțională cu gradul leziunilor endometriale histologice. Indicele de proliferare Ki-67 poate fi un indice important pentru evaluarea proliferării și diferențierii carcinomului endometrial având o semnificație biologică și clinică esențială în ceea ce privește apariția, progresia și diagnosticarea acestuia.

Modificările genetice moleculare ale adenocarcinomului endometroid (tip I) diferă de cele ale carcinomului de tip seros (tip II). Astfel tipul I se asociază cu mutațiile în gena PTEN, genele PIK3CA, K-RAS și CTNNB1. Tipul II este caracterizat prin modificăride p53, instabilitate cromozomială, precum și alte modificări moleculare (STK15, p16, E-cadherină și C-erbB2).

Stadializarea cancerului endometrial

Stadiul bolii în momentul stabilirii diagnosticului determină prognosticul acesteia şi impune conduita terapeutică. În 1971, FIGO a stabilit criteriile pentru stadializarea clinică a neoplasmului endometrial. Din cauza faptului că stadializarea clinică preoperatorie realizează o substadializare a bolii, în anul 1988 FIGO a revizuit criteriile pentru stadializarea cancerului endometrial şi a adoptat criteriile pentru stadializarea postoperatorie a neoplaziei endometriale. Ultima clasificare TNM/FIGO a cancerului endometrial a fost revizuită în anul 2017.

Tabelul 2. Clasificarea TNM – AJCC, ediția a 8-a, 2017 a cancerului endometrial

TNM	FIGO	
TX		Tumora primară nu poate fi determinată
T0		Nu sunt date pentru tumor**ă** primară
T1	**I**	Tumora limitată la corpul uterin, inclusiv implicarea glandelor endocervicale
T1a	**IA**	Tumora limitată la endometru sau invadează <1/2 miometru
T1b	**IB**	Tumora inveadează ≥ 1/2 miometru

T2	**II**	Tumora invadează țesutul conjunctiv stromal al cervixului, dar nu se extinde în afara uterului. Nu include implicarea glandelor endocervicale.
T3	**III**	Tumora ce implică seroasa, anexele, vaginul sau parametriul
T3a	**IIIA**	Tumora implică seroasa şi/sau anexele (răspândire directă sau metastaze)
T3b	**IIIB**	Implicarea vaginului (răspândire directă sau metastaze) sau implicarea parametrelor
T4	**IVA**	Tumora infiltrează mucoasa vezicii urinare şi/sau mucoasa intestinului (edemul bulos nu este suficient pentru clasificarea tumorii drept T4)

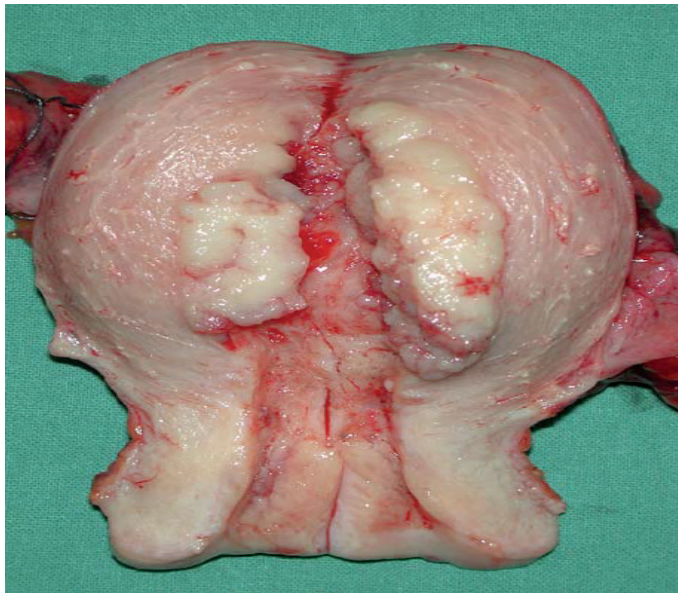


Fig. 9. *Piesă postoperatorie. Cancer endometrial st.IA*

Tabelul 3. Stadiile cancerului endometrial

T	N	M	Stadiul
T1	N0	M0	I
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2	N0	M0	II

T3	N0	M0	III
T3a	N0	M0	IIIA
T3b	N0	M0	IIIB
T1-T3	N1/N1mi/N1a	M0	IIIC1
T1-T3	N2/N2mi/N2a	M0	IIIC2
T4	Orice N	M0	IVA
Orice T	Orice N	M1	IVB

Căile de metastazare

Răspândirea cancerului endometrial se face pe mai multe căi, cele mai importante fiind extensia directă din aproape în aproape în structurile vecine, diseminare limfatică, hematogenă şi transtubară.

Metastazarea din aproape în aproape se referă la invazia miometrială şi a canalului cervical. Ganglionii limfatici regionali ai corpului uterin sunt reprezentaţi de: gg. paracervicali, parametriali, hipogastrali (iliaci interni, obturatori), iliaci comuni, iliaci externi, presacrali, laterosacrali. Afectarea ganglionilor limfatici paraaortali este clasificată ca metastază la distanţă.

Invazia limfatică pentru localizările istmice se face în ganglionii hipogastrici, iliaci externi şi comuni, iar, pentru localizările fundice, în ganglionii paraaortici.

Diseminarea hematogenă este responsabilă de metastazarea la nivelul pulmonilor, sistemului osos şi ficat, iar cea transtubară este responsabilă de diseminările peritoneale.

Metodele de tratament

Algoritmul de tratament este unul personalizat, nucleul fiind reprezentat de către pacientă cu parametrii săi individuali. Se va lua în consideraţie prezența factorilor de risc, starea generală a organismului şi caracteristicile particulare ale tumorii.

În cazul evocării funcţiei de procreare terapia conservativă este o opţiune pentru pacientele cu carcinom endometroid (sau adenocarcinom) bine difereţiat în stadiul IA şi pentru cele ce neapărat doresc să procreeze. Este absolut necesar de explicat şi atenţionat acestei categorii de paciente despre posibilitatea reală a unei recidive, sau a progresării maladiei chiar şi în urma tratamentului conservativ administrat, necesitând respectiv o monitorizare riguroasă.

Terapia de conservare a fertilității este contraindicată pacientelor cu adenocarcinom endometrioid cu grad scăzut de diferențiere, carcinom seros papilar uterin, carcinom cu celule clare sau carcinosarcom.

Tratamentul conservativ va fi inițiat doar după confirmarea absenţei unei invazii miometriale şi a metastazelor ovariene prin intermediul examenului ultrasonografic şi

a rezonanței magnetice nucleare. Absența manifestărilor extrauterine ale carcinomului pot fi confirmate de o laparascopie de diagnostic la neceitate însă cu prelevare de biopsie. De asemenea, este obligatorie efectuarea unei histeroscopii. Administrarea orală continuă a Megesterolacetatului 160 mg/zi sau a Medroxiprogesteronacetatului 200 mg/zi este medicația de primă intenție și durează circa 3 luni. O supraveghere prin intermediul examenului ultrasonografic, histeroscopiei şi a biopsiei endometrului va fi efectuată peste 3 luni. Doar după o restadializare, graviditatea poste fi permisă.

Luând în consideraţie probabilitatea crescută de apariţie a recidivei după o terapie conservativă, tratamentul chirurgical este recomandat după naşterea copilului.

Terapia de elecție în stadiile precoce ale cancerului endometrial este reprezentată de tratamentul chirurgical. Histerectomia totală cu salpingo-ooforectomie bilaterală +/- limfadenectomie, este tratamentul de bază pentru majoritatea pacientelor diagnosticate cu cancer endometrial, oferind posibilitatea unei aprecieri adecvate a stadiului procesului şi răspândirii acestuia precum şi aprecierea necesității terapiei adjuvante corespunzătoare.

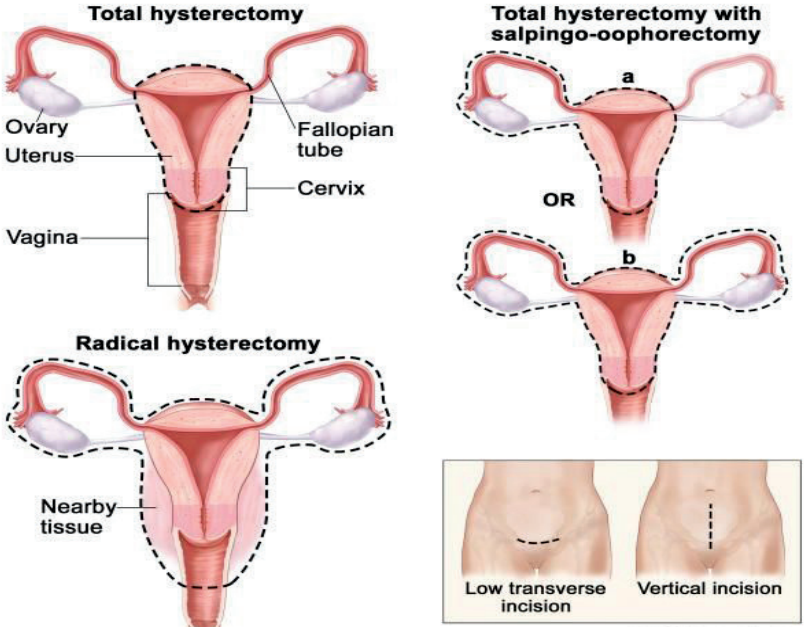


Fig. 10. *Tipurile de intervenții chirurgicale aplicabile în cancerul endometrial*

Histerectomie totală – această metodă constă în îndepărtarea chirurgicală a întregului uter (corpul uterin şi colul uterin), fără a înlătura vaginul sau ganglionii limfatici. Luând în consideraţie probabilitatea înaltă de metastazare a celulelor tumorale în anexe, se înlătură ambele trompe fallope şi ovare (salpingo-ooforectomia

bilaterală). Îndepărtarea uterului se face sub anestezie generală, printr-o incizie la nivelul abdomenului (histerectomie abdominală), prin vagin (histerectomie vaginală) sau laparoscopic (histerectomie laparoscopică). Infertilitatea este o consecinţă a acestei operaţii, iar ca şi complicaţii rare sunt întâlnite infecţia, sângerările excesive, afectarea sistemului urinar sau a intestinelor.

Histerectomie radicală – E. Wertheim în 1898 publică lucrarea ce prezintă tehnica chirurgicală ce-i poartă numele. Aceasta presupune **înlăturarea uterului, cervixului, parametriului, treimii superioare a vaginului, ganglionilor limfatici regionali (limfadenectomie radicală regională).**

Chirurgia laparoscopică și asistată robotic(vezi cancerul de col uterin)

Exenterare pelvică - este un procedeu chirurgical ultraradical care definește extirparea tuturor organelor pelvine: vezică, uter și anexe, rectosigmoid. Este extrem de rar indicată, trebuind să fie bine justificată, este asociată cu o rată mare de complicații severe și oferă șanse reduse de vindecare și o modificare profundă a calității vieții.

În unele situații, chiar şi în cazul pacientelor cu cancer endometrial avansat, incurabil, tratamentul intervenţional este de asemenea aplicabil (histerectomie cu scop hemostatic, *„debulking”* – înlăturarea ad maximum a maselor tumorale), ceea ce ar îmbunătăţi eficacitatea altor măsuri paliative întreprinse ulterior.

Dacă rezultatul histologic preoperator obţinut în cadrul chiuretajului diagnostic fracţionat indică un carcinom seros sau cu celule clare, volumul operaţiei va fi completat de *omentectomie.*

Se evaluează rolul mapării ganglionilor santinelă în cancerul endometrial. Cartografierea ganglionilor santinelă se realizează ca în cazul cancerului de col uterin folosind aceiași trasori (colorant albastru, tecneţium 99 [99Tc], indocianină verde [ICG]).

Locul de injecție a trasatorului la pacientele cu carcinom endometrial este controversat. Colorantul este de obicei injectat în colul uterin atât superficial (1 până la 3 mm) cât și profund (1 până la 2 cm) la ora 3 și 9. În această tehnică, colorantul intră în trunchiurile limfatice ale uterului (care se întâlnesc în parametri) și apare în ligamentul larg care duce la ganglionii limfatici pelvini și uneori para-aortali.

Limfadenectomia pelvină completă trebuie efectuată atunci când apare oricare dintre următoarele afecțiuni:

- Maparea nu detectează nici-un nodul limfatic santinelă.
- Un hemipelvis nu poate fi mapat.
- Există ganglioni suspecți.

Complicaţiile post-chirurgicale

Se pot înregistra dereglări funcţionale: dizurii, constipaţie/diaree, procese infecţioase (cistite, proctite, parametrite), fistule postoperatorii rectovaginale, chisturi limfatice.

Activitatea normală, inclusiv coitusul, poate fi începută în termen de 4-8 săptămâni. Odată cu înlăturarea uterului, funcţia menstruală dispare, iar cu înlăturarea ovarelor, la femeie se instalează menopauza indusă chirugical care ar putea fi ceva mai exprimată, decît cea fiziologică. Urmează ca pacienta să discute cu medicul beneficiile unui tratament adaptogen.

Patogenia morbidităţii postoperatorii este predominant determinată de răspunsul la agresiunea chirurgicală.

Pentru ameliorarea rezultatelor şi accelerarea recuperării trebuie luaţi în considerare mai mulţi factori, care întârzie recuperarea postoperatorie:

- durerea postoperatorie, constant întâlnită în perioada postoperatorie, poate amplifica răspunsul neuroendocrin la agresiune;
- reflexele vegetative;
- greaţă;
- ileusul şi spasmele musculare, contribuind la întârzierea restabilirii funcţionale.

La momentul actual, reducerea extensiei traumei chirurgicale prin intervenţii minim invazive este singura măsură terapeutică considerată eficientă în reducerea imunosupresiei şi a riscului de infecţii.

Patogenia acestor tulburări este multifactorială, fiind în relaţie cu tipul de intervenție chirurgicală, cu tehnica anestezică şi cu utilizarea opioidelor.

Tratamentul radioterapic

Radioterapia este o opţiune importantă de tratament al cancerului endometrial, care depinde de situaţia clinică individuală. Radioterapia este administrată ca terapie adjuvantă postoperatorie sau de sinestătător, în cazuri, când tratament chirurgical este contraindicat după indicaţii medicale sau în diferite combinaţii cu chimioterapia, conform deciziei consiliului multidisciplinar.

Fig. 11. *Accelerator liniar*

Există 2 tipuri de radioterapie:

• Radioterapia externă (telegamaterapie, la distanţă, TGT) este o formă de terapie radiantă, care acționează pe aria bazinului mic, căile de matestazare (ganglionii

retroperitoneali şi ţesutul parametrial) cu utilizarea aparatajului special „Terabalt” cu surse radioactive Co-60, foton cu energie 1,25mV; Accelerator „Clinac” DHX, foton cu o energie de 6-15 mV.

Pentru tratamentul cancerului endometrial se utilizează tehnologia de iradiere cu 2 câmpuri opuse (anterior AP şi posterior PA) sau tehnologia cu 4 câmpuri (tehnologia „box”- anterior AP + posterior PA şi 2 câmpuri laterale).

- Radioterapia internă (intracavitară sau brahiterapia, BT) delivrează energia înaltă. Sursele radioactive sunt introduse direct către căile de metastazare, cavitatea uterului şi vagin cu utilizarea metodei „afterloading” utilizând aparatajul special. BT este o formă de terapie radiantă, care acţionează asupra ţesuturilor prin contact închis. Sursele radioactive în timpul procedurii sunt plasate în aplicatoare speciale: intrauterine şi vaginale, şi sunt în contact cu tumora. În brachiterapia cu doză redusă (LDR), aplicatorul cu sursa de radiație este lăsat pentru aproximativ 1 - 4 zile. În brahiterapia cu doză înaltă (HDR), radiațiile sunt mai puternice. Fiecare tratament durează de obicei mai puțin de o oră, iar iradierea este efectuată numai timp de 10-20 de minute.

Tipurile de tratament radiant:

- Tratament radiant postoperator;
- Tratament radiant sinestătător pe program radical sau paliativ;
- Tratamentul radiant simptomatic depinde de factorii de prognostic (stadiu, dimensiunile tumorii, tipul histologic, vârsta, nivelul hemoglobinei); poate fi efectuată în 2 etape, cu întrerupere de 2 săptămâni, în caz de reacţii adverse în timpul terapiei radiante după indicele Karnovsky < 60%.

Tratamentul radioterapic al cancerului endometrial conform stadiilor

Stadiul I, cancerul endometrial inoperabil:

Tratamentul radiant este efectuat la pacientele cu contraindicaţii pentru tratamentul chirurgical din cauza patologiei extragenitale sau în cazul refuzului pacientei la tratament chirurgical.

Se efectuează tratament radiant asociat de sinestătător radical ce include:

- Terapia radiantă la distanță (TD) - cu iradierea regiunii bazinului mic și căilor de metastazare în dozele sumare până la 46Gy.
- Terapia intracavitară.

Stadiul I, cancerul endometrial operabil:

În stadiul I al cancerului endometrial tratamentul chirurgical este tratamentul de elecție. Se indică tratament radiant adjuvant.

- *stadiul IA tumoră în limitele endometrului*. Se indică brachiterapie sau terapie intracavitară pentru profilaxia metastazelor în bontul și peretele vaginului.

În *stadiile IB* și *IC* se indică terapia radiantă asociată postoperatorie: terapia radiantă la distanţă și terapia intracavitară. Pentru pacientele cu factori de prognostic nefavorabili este recomandat tratamentul individual (prin decizia consiliului multidisciplinar) concomitent cu terapia radiantă la distanţă și monochimioterapie - o dată pe săptămână – perfuzie de cisplatin 30-40g/m2.

Stadiul II al cancerului endometrial.

Iradierea postoperatorie la pacientele cu stadiul II este bazată pe examinările histologice postoperatorii.

- *stadiul IIA – invazia glandulară în limitei endocervixului.* Se indică tratament radiant postoperator intracavitar cu dozele sumare 12-20Gy.
- *stadiul IIB - invazia cervicală stromală.* Incidenţa metastazelor în ganglionii limfatici variază de la 20% până la 50% la pacientele cu invazie stromală cervicală. Este indicat tratament radiant la distanţă cu dozele sumare de 46-50Gy. Terapia intracavitară se realizează cu aplicatorul colpostat până la dozele sumare 12Gy (sau echivalent 20Gy).

Stadiul III al cancerului endometrial.

Etapa I – tratament chirurgical.

Etapa II – tratament radiant postoperator.

Terapie la distanţă asociată cu terapia intracavitară. În cazurile ce prezintă factori nefavorabili de pronostic, se aplică terapia radiantă la distanţă concomitent cu monochimioterapie.

În cazul imposibilității efectuării tratamentului chirurgical în stadiul III se va efectua tratament radiant de sinestătător sau tratament radiant concomitent cu monochimioterapie.

Brachiterapia – dozele sumare 42-50 Gy. În cazul utilizării metodei concomitente cu monochimitoerapie, brahiterapia se aplică după finisarea terapiei externe.

Stadiul IVA al bolii, precum şi recidivele. Se va aplica radioterapia externă paliativă individualizată și polichimioterapia.

Tratamentul chimioterapic

Tratamentul specific antineoplazic poate fi aplicat în stadiul III după etapa chirurgicală şi radioterapeutică, iar în stadiul IV - după sau concomitent cu tratamentul hormonal la pacientele cu tumori nediferenţiate cu dinamică rapid progresivă și în boala recidivantă.

Tabelul 4. Protocoale de chimioterapie combinată

AP	Doxorubicin 60mg/m² i.v. 1zi; Cisplatin 60mg/m² i.v. 1zi; fiecare 3 săpt.
AC	Doxorubicin 60mg/m² i.v. 1zi, Cyclophosphamide 600mg/m² i.v. 1zi; fiecare 3 săpt.
CAP	Cyclophosphamide 600mg/m² i.v. 1zi; Doxorubicin 50mg/m² i.v. 1zi; Cisplatin 100mg/m² i.v. 1zi; fiecare 3 săpt.
PC	Paclitaxel 135-175mg/m² i.v. 1zi; Carboplatin AUC5-7 i.v. 1zi; fiecare 4 săpt
DP	Doxorubicin 50mg/m² i.v. 1zi, Paclitaxel 135-175mg/m² i.v. 1zi; fiecare 3 săpt.
CAF1	Cyclophosphamide 400mg/m² i.v. 1, 8zi; Doxorubicin 30mg/m² i.v. 1, 8zi; 5-Fluorouracil 400mg/m² i.v. 1, 8zi; fiecare 3-4 săpt.
PAC	Doxorubicin 45mg/m² i.v. 1zi; Paclitaxel 135mg/m² i.v. 1zi; Cisplatin 60mg/m² i.v. 1zi; fiecare 3 săpt.
PV	Cisplatin 80mg/m² i.v. 1zi; Vinorelbine 25mg/m² i.v. 1, 8zi; fiecare 3-4 săpt.
PD	Carboplatin AUC5 i.v. 1zi; Doxorubicin liposome 40mg/m² i.v. 1zi; fiecare 4 săpt.
Monochimioterapie:	
Topotecan 1,5 mg/m² i.v. 1-5 zi; fiecare 3 săpt.	
Ifosfamide 1200mg/m² i.v. 1-5zi (+Uromitexan); fiecare 3-4săpt.	
Oxaliplatin 130mg/m² i.v. 1zi; fiecare 3 săpt.	

Tratamentul hormonal

Tratamentul hormonal se va indica în următoarele situaţii:

- În stadiul IV la pacientele mai vârstnice, cu tumori bine diferenţiate (G1), cu o evoluţie lentă a procesului canceros;
- În boala recidivată.

Protocoale de hormonoterapie aplicabile sunt:

- Medroxiprogesteron acetat 150mg per/os îndelungat;
- Depo-provera 1000mg i.m. săptămânal N4, apoi 2 ori pe săptămână îndelungat;
- Megestrol acetat 160mg per/os zilnic îndelungat;
- Tamoxifen 40mg zilnic, îndelungat.

Evaluarea toxicităţii chimioterapiei: examenul fizic, analiza generală a sângelui + trombocite, analiza generală a urinei, analiza biochimică a sângelui, ecocardiografia.

Evaluarea eficacităţii tratamentului: examenul fizic, ecografia, radiografia, computer tomografia, rezonanţa magnetică, scintigrafia osoasă.

Terapia țintită a cancerului endometrial

Lenvatinib este un preparat cunoscut ca inhibitor al kinazei. Ajută la supresia creșterii tumorale și vizează unele dintre proteinele celulelor canceroase care în mod normal le ajută să crească.

Poate fi utilizat împreună cu medicamentul imunoterapic pembrolizumab pentru a trata cancerul endometrial avansat, de obicei după ce cel puțin o tentativă de tratament antineoplazic.

Bevacizumab aparține unei clase de medicamente numite inhibitori ai angiogenezei. Este un anticorp monoclonal care blochează factorul de creștere endotelială vasculară (VEGF), implicat în neovascularizarea tumorii. Bevacizumab este adesea administrat împreună cu chimioterapia, dar poate fi administrat și în monoterapie, de obicei după ce au fost încercate alte tratamente medicamentoase.

Inhibitori mTor (Everolimus, Temsirolimus) - aceste medicamente blochează o proteină celulară cunoscută sub numele de mTOR, care în mod normal este implicată în creșterea și diviziunea celulară. Aceste medicamente pot fi administrate singure sau în combinație cu chimio- sau hormonoterapie pentru tratarea cancerului endometrial recidivant/metastatic.

Evoluția și prognosticul

Principalii factori de prognostic sunt reprezentaţi de stadiul bolii în momentul stabilirii diagnosticului, gradingul histologic, adâncimea invaziei miometriale şi statutul ganglionilor limfatici. Gradul histologic şi profunzimea invaziei miometriale au o mare valoare predictivă a extinderii bolii şi se corelează cu riscul apariţiei metastazelor ganglionare limfatice şi cu rata de supravieţuire a pacientelor. Adâncimea invaziei miometriale este un factor de prognostic important al afectării ganglionilor limfatici şi al ratei de supravieţuire la 5 ani. Pacientele cu invazie mai mare de 50% din grosimea miometrului au o prevalenţă de 5-7 ori mai mare a determinărilor ganglionare pelvine şi aortice şi se află într-un stadiu chirurgical avansat, comparativ cu pacientele care prezintă o invazie mai mică de 50% din grosimea miometrului. Prevalenţa metastazelor limfatice paraaortale variază de la 3% în cazul pacientelor cu tumori limitate la endometru şi/sau invazie sub 50% a miometrului, la 46% în cazul celor cu invazie în mai mult de 50% din grosimea miometrului. Pacientele cu metastaze limfatice au o supravieţuire la 5 ani, mult mai mică decât în cazul celor fără determinări limfatice. Prin urmare, pacientele cu o invazie mai mare de 50% a grosimii miometrului trebuie să beneficieze de o terapie mult mai agresivă.

Tabel 5. Suprvieţuire la 5 ani conform stadiului maladiei

Stadiul	Supravieţuire la 5 ani
I-A	90%
I-B	88%
I-C	75%
II	69%
III-A	58%
III-B	50%
III-C	47%
IV-A	17%
IV-B	15%

Profilaxia primară, secundară și terțiară a cancerului endometrial

Prevenirea apariției majorității afecțiunilor feminine este condiționată în general de efectuarea examenului ginecologic de rutină.

Profilaxia primară ar constitui preântâmpinarea dezvoltării triadei: obezitate, diabet zaharat, boală hipertonică. Este indispensabilă practicarea sportului, modului activ de viaţă, limitatea lipidelor şi glucidelor în alimentaţie, folosirea legumelor şi fructelor, respectarea modului sănătos de viaţă.

Drept profilaxie secundară ar servi tratamentul precursorilor cancerului endometrial. În cazul hiperplaziei fără atipie în premenopauză, în care riscul constituie 1-3%, poate fi recomandată administrarea ciclică a gestagenelor. Aceasta conduce în 60-80% la regresie. În cazul pacientelor cu sindromul ovarelor polichistice este raţională administrarea contraceptivelor orale. În cazul hiperplaziei cu atipie, la femeile premenopauzale şi menopauzale este indicată o histerectomie, deoarece riscul de transformare în carcinom este de 30%. Pacientelor, ce doresc să păstreze funcţia de procreare şi celor cu risc chirurgical înalt, li se recomandă o tactică conservatoare similară unui carcinom endometrioid fără invazie miometrială. În caz că hiperplazia atipică se menţine, se indică histerectomie.

Pentru a preveni recidivarea sau apariția metastazelor la distanță (profilaxie terțiară) se impune supravegherea riguroasă a pacientelor.

Screening-ul cancerului endometrial

Nu se recomandă practicarea screening-ului de rutină pentru depistarea cancerului de endometru. Sensibilitatea examenului citologic este de aproximativ 50%. În plus, 70-75% dintre cazurile de cancer de endometru sunt diagnosticate fără screening în stadiul I datorită metroragiei. Este recomandată efectuarea screening-ului pentru cancerul de endometru pacientelor cu istoric familial de sindrom Lynch, prin examinare

ginecologică, ecografie transvaginală și biopsie de endometru, anual începând de la 35 de ani. Mortalitatea și morbiditatea se reduc prin screening efectuat purtătoarelor de mutații caracteristice sindromului Lynch, de la vârsta de 35 ani.

Tabelul 6. Riscul de recidivă în cancerul endometrial

Scăzut	Intermediar	Intermediar-crescut	Crescut	Avansat	Metastatic
- stadiul IA - G1 sau G2 - LVSI negativ	- stadiul IB - G1 sau G2 - LVSI negativ	- stadiul IA - G3 - indiferent de LVSI ***sau*** - stadiul I - G1 sau G2 - LVSI pozitiv fără echivoc	- stadiul IB - G3 - indiferent de LVSI – stadiul II – stadiul III lipsa semnelor de boală reziduală – cancer non-endometroid	- stadiul III cu boală reziduală - stadiul IVA	- stadiul IVB

Bibliografie

1. Beral V., Bull D., Reeves G. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Vol.365(9470), pag.1543-51, 2005.
2. Bestvina C.M., Fleming G.F. Chemotherapy for Endometrial Cancer in Adjuvant and Advanced Disease Settings. Oncologist. Vol.21(10), pag.1250-1259, 2016.
3. Boothe D., Orton A., Odei B. et al. Chemoradiation versus chemotherapy or radiation alone in stage III endometrial cancer: Patterns of care and impact on overall survival. Gynecol Oncol. Vol.141(3), pag.421-427, 2006.
4. Brinton L.A., Felix A.S., McMeekin D.S. et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. Gynecological Oncology. Vol.129 (2), pag. 277-84, 2013.
5. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. Int. J. Gynecol. Cancer. Vol.26(1), pag.2-30, 2016.
6. Cornelison T.L., Trimble E.L., Kosary C.L. SEER data, corpus uteri cancer: treatment trends versus survival for FIGO stage II, 1988-1994. Gynecol. Oncol. Vol.74(3), pag.350-355, 1999.
7. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the Corpus Uteri. Int J Gynaecol Obstet, Vol.95, pag.105-143, 2006.
8. Fadare O., Gwin K., Desouki M.M. et al. The clinicopathologic significance of p53 and BAF-250a (ARID1A) expression in clear cell carcinoma of the endometrium. Mod. Pathol. Vol.26(8), pag.1101-10, 2013.

9. Fishman D.A., Roberts K.B., Chambers J.T. et al. Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma with endometrium. Gynecol. Oncol. Vol.61(2), pag.189-96, 1996.
10. Genestie C., Leary A, Deouassoux M. et al.Histological and molecular classification of endometrial carcinoma and therapeutical implications. Bull cancer, Vol.104(12), pag.1001-1012, 2017.
11. Girardi F., Petru E., Heydarfadai M. et al.Pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial cancer. Gynecol. Oncol. 49(2), pag.177-180, 1993.
12. Guţu L., Sofroni D., Cernîi A. et al. Particularităţile morfologice şi ultrasonografice ale pacientelor afectate de cancerul endometrial. Infomed, Vol.1(11), Chișinău, pag.16-19, 2007.
13. Guţu L., Sofroni D., Cernîi A. Todiraș M. et.al. Evaluarea histologică a gradului agresivităţii cancerului endometrial și stabilirea relaţiilor cu expresia triptofanhidroxilazei-1. Vol.1(11), Chișinău, pag.20-22, 2007.
14. Hecht J.L., Mutter G.L. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. J. Clin.Oncol. Vol.24(29), pag.4783-4791, 2006.
15. Hoang L.N., McConechy M.K., Meng B. et al. Targeted mutation analysis of endometrial clear cell carcinoma. Histopathology. Vol.66(5), pag.664-74, 2015.
16. Jemal A, Siegel R, Ward E et al.Cancer statistics. CA Cancer J. Clin. 58(2), pag.71-96, 2008.
17. Jordan S.J., Na R., Johnatty S.E. et al. Breastfeeding and endometrial cancer risk: an analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium. Obstet Gynecol. Vol.129(6), pag.1059-1067, 2017.
18. Lee M.H., Aquino-Parsons C., Hoskins P.J. et al. Preoperative radiotherapy for inoperable stage II endometrial cancer: insights into improving treatment and outcomes. Journal Obstet Gynaecol Cancer. Vol.35(7), pag.635-639, 2013.
19. Mariani A., Dowdy S.C., Cliby W.A. et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging.Gynecol. Oncol. Vol.109(1), pag.11-18, 2008.
20. Morneau M., Foster W., Lalancette M. et al. Adjuvant treatment for endometrial cancer: literature review and recommendations by the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Gynecol. Oncol. Vol.131(1), pag.231-40, 2013.
21. Murray J. Casey; Garth K. Summers; David Crotzer. Endometrial Cancer. Manual. StatPearls Publishing; ianuarie 2019.
22. Procol Clinic Național - PCN-139 „Cancerul endometrial", Chișinău 2014, R.Moldova.
23. Robert A.S., Carmen Tornos, Kay J.P. et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. International Journal of Gynecological Pathology, pag.64-74, 2019.
24. Schwandt A., Chen W.C., Martra F. et al. Chemotherapy plus radiation in advanced-stage endometrial cancer. Int. J. Gynecol. Cancer. Vol.21(9), pag.1622-1627, 2011.
25. Setiawan V.W., Yang H.P., Pike M.C. et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? J. Clin. Oncol. Vol.31(20), pag.2607-18, 2013.

26. Sofroni D. Argumentarea clinico-morfologică a individualizării tratamentului cancerului de corp uterin. Teza de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 1996.
27. Sofroni D., Guțu L., Ciobanu V., Sameț N. et al. Cancerul endometrial. Particularități clinice, ultrasonografice și histologice. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Ştiinţe Medicale Numărul 4(27), Pag. 86-89, 2010, ISSN 1857-0011.
28. Van Meurs H.S., Bleeker M.C. et al. The incidence of endometrial hyperplasia and cancer in 1031 patients with a granulosa cell tumor of the ovary: long-term follow-up in a population-based cohort study. Int. J. Gynecol. Cancer. Vol.23(8), pag.1417-1422, 2013.

9.3. CANCERUL ȘI SARCINA

Sofroni Dumitru, Cucieru Cristina, Cucieru Valeriu

O problemă actuală în tratamentul patologiilor oncologice revine pacientelor însărcinate. Studiile *în* care sunt cercetate procesele maligne în timpul sarcinii nu sunt suficiente, nu pentru că incidența cancerului este joasă în timpul sarcinii, ci și în legătură cu caracteristicile morale și etice ale problemei. Dar, în pofida acestui fapt, există dovezi care demonstrează că procesele carcinogenezei (dezvoltarea cancerului) și a embriogenezei (dezvoltarea și formarea fătului) sunt foarte similare, de aceea, statutul hormonal și imun favorabil pentru dezvoltarea fătului devine la fel de favorabil pentru dezvoltarea patologiei oncologice.

Corelația între modificările hormonale în sarcină și proliferarea tumorală au menționat-o mai mulți autori în lucrările sale, astfel în trimestrele II și III de sarcină, tumorile hormonal dependente tind să prezinte o creștere mai accelerată (figura 1).

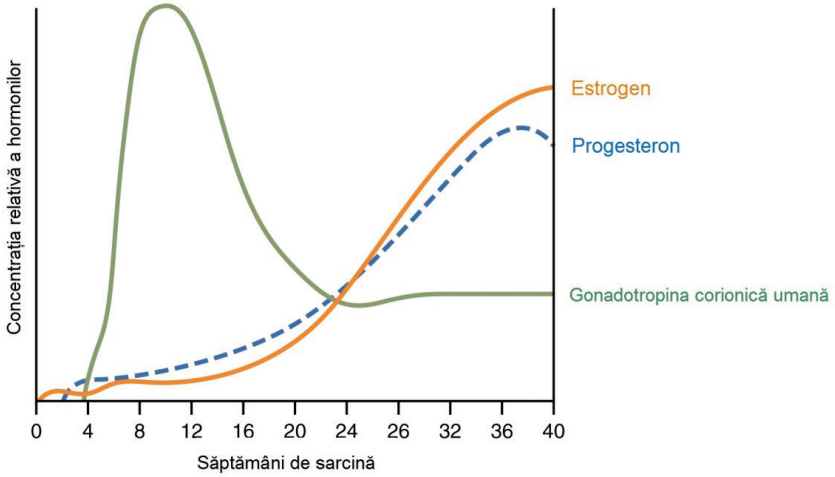


Fig. 1. *Concentrația relativă a hormonilor în sarcină*

Este important de menționat că prezența cancerului în sau organismul matern nu este un obstacol în nașterea unui copil sănătos. Cancerul nu este transmis copilului în timpul sarcinii sau al nașterii! Dar se poate identifica o descriere a cazurilor clinice unice de metastază tumorală a placentei și fătului - preponderent în cazul melanomului malign, cancerului pulmonar cu celule mici, limfomui non-Hodgkin și leucemiei (în 1% din cazuri, leucemia poate fi transmisă copilului).

Pe lângă o serie de probleme asociate cu caracteristicile oricărei neoplazii maligne diagnosticate la pacientele însărcinate, este necesară rezolvarea problemelor specifice pentru această categorie de bolnavi. Acestea includ: diagnosticul și tratamentul unei femei tinere cu o suspecție la tumoră malignă în timpul sarcinii, problemele legate de siguranța maternă și fetală, aprecierea posibilității concepției unui copil după tratament și termenul optimal pentru aceasta, utilizarea unor metode moderne pentru a păstra fertilitatea pacientelor înainte și după tratament.

Lipsa frecventă de experiență și cunoștințe referitoare la această afecțiune poate dirija finalmente la diagnosticare tardivă, administrare imprecisă a medicației, tratament suboptim și la vătămare fetală și maternă.

Tumorile maligne sunt determinate la gravide în circa 0,1% cazuri. În Europa, între 3.000 și 5.000 de paciente sunt diagnosticate cu cancer în timpul sarcinii în fiecare an. În SUA, există 1 caz de cancer la 1000 de femei însărcinate. Cele mai frecvente patologii oncologice maligne în timpul sarcinii sunt: melanomul malign, cancerul mamar, cancerul de col uterin, limfomul Hodjkin, leucemia, cancerul ovarian, colorectal, tiroidian, gastric (tabelul 1 și figura 1).

Tabelul 1. Rata incidenței patologiilor maligne în sarcină

Localizarea tumorii	**Rata de incidență a tumorilor maligne în dependență de nr. de sarcini sau de nașteri**
Cancerul mamar	1 : 3.000
Cancerul de col uterin	1 : 2.000 - 10.000
Limfom Hodjkin	1 : 6.000 - 10.000
Melanom malign	1 : 20.000 - 30.000
Leucemii	1 : 75.000–100.000
Cancerul ovarian	1 : 10.000–25.000
Cancerul colorectal	1 : 13.000

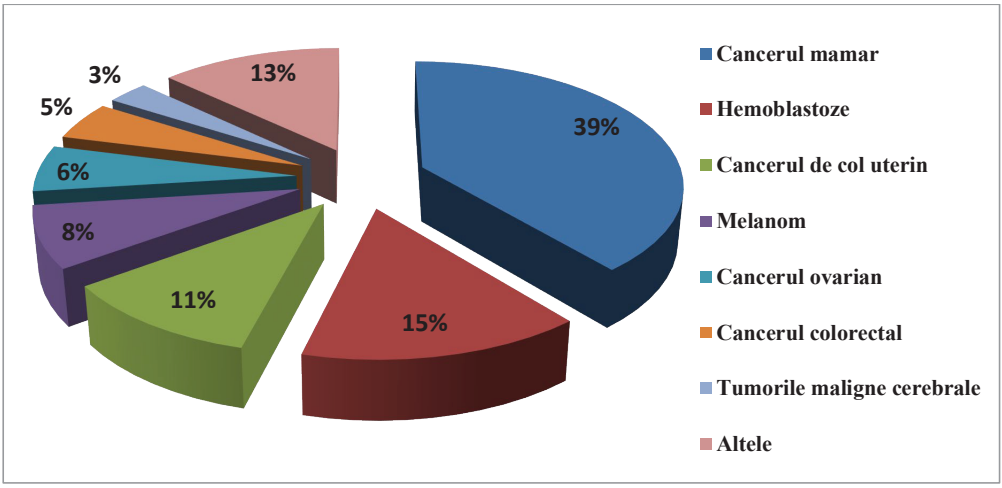


Fig. 2. *Repartizarea pacientelor cu patologii maligne în sarcină conform localizării*

Afectarea malignă în sarcină cu alte localizări, precum endometrială, pulmonară, cerebrală și osoasă, sunt extrem de rare.

Factorii cauzali de apariție ai cancerului în sarcină, în mare parte sunt comuni cu cei la femeile neînsărcinate. Totuși, poate fi determinată o predispunere mai înaltă la femeile cu vîrsta mai mare de 40 ani, predispunere ereditară, la cele cu patologii precanceroase diagnosticate înainte de sarcină, stimulări hormonale preconcepționale.

Numeroase studii (Nulman et al - 2001, Aviles et al - 2001, Amant et al - 2012) privind evaluarea stării de sănătate a copiilor supuși chimioterapiei intrauterine nu au evidențiat o creștere a determinării în acest grup nici a malformațiilor congenitale, nici a funcționării deteriorate a diferitelor organe sau afectarea funcției cognitive la copii.

Influența cancerului asupra evoluției și prognosticului sarcinii, precum și asupra vieții mamei și a fătului, depinde de perioada sarcinii și în ce stadiu este diagnosticat cancerul, ceea ce determină, de asemenea, perspectivele terapeutice. Tactica este determinată numai individual și este influențată atât de particularitățile tumorii, cât și de cele ale organismului matern.

Tabloul clinic

Cancerul în stadiile incipiente este în mare parte asimptomatic. Atunci când apariția simptomelor cancerului se suprapun cu simptomele sarcinii, se ajunge la întârzierea stabilirii diagnosticului. Semnele comune ale sarcinii și ale anumitor tipuri de cancer includ:

- meteorism
- astenie generalizată și oboseală

- lipsa sau pierderea poftei de mâncare
- cefalee
- greaţă
- vărsături
- modificări ale sânului
- eliminări patologice din tractul genital
- sângerare rectală.

Diagnostic

Diagnosticul de „cancer” în timpul unei sarcini existente pune în faţa medicului nu numai problema selectării metodelor de tratament eficiente, ci şi o serie de probleme psihologice, etice şi religioase. Abordarea modernă a planificării diagnosticului şi tratamentului neoplaziilor maligne implică iniţierea unor măsuri medicale pe fondul unei sarcini existente, fără întrerupere. În acest sens, toate activităţile planificate nu ar trebui să poarte un efect teratogen.

Uneori sarcina poate determina depistarea cancerui mai devreme decât s-ar fi găsit altfel. De exemplu, un test Papanicolau făcut ca parte a îngrijirii de rutină în timpul sarcinii poate stabili cancer de col uterin. O ecografie făcută în timpul sarcinii poate evidenţia un cancer ovarian într-un stadiu incipient.

Metodele de diagnostic sigure în timpul sarcinii sunt endoscopice (gastro- şi colonoscopie cu sedare şi biopsie), ecografie şi RMN, care nu au raze X şi, prin urmare, nu au efecte teratogene asupra fătului. În unele cazuri, utilizarea radiografiilor şi tomografiei computerizate cu utilizarea ecranelor de protecţie este permisă. Sensibilitatea este cea mai mare în perioada de la a 8-a la a 15-a săptămână după concepţie şi cea mai mică de la a 16-a la a 25-a săptămână din perioada de sarcină. Dozele de iradiere în mGy (miliGrey) a diferitor metode de diagnostic imagistic sunt expuse în tabelul de mai jos.

Tabelul 2. Dozele de radiaţii fetale ale celor mai frecvente metode imagistice utilizate în oncologie (adoptate din avizul comisiei ACOG. Ghid pentru diagnosticul imagistic în timpul sarcinii şi alăptării)

Doza de radiaţie (mGy)	Metodele de diagnostic
0	USG RMN
0.001-0.1	Radiografie (creier, cutia toracică, extremităţi) Mamografie CT capului şi gâtului Radiografia coloanei vertebrale cervicale

0.1-1.0	Radiografia abdomenului și b/mic Radiografia coloanei vertebrale lombare CT cutiei toracice
1.0-10	CT abdomen Scintigrafia oaselor cu Technetium-99m
10-50	CT bazinului mic PET/CT

*** Medicii ar trebui să ia în considerare evitarea administrării dozelor mai mari de 0,1 mGy. Dozele de la 10 mGy sunt interzise.**

Embrionul/fătul este supus aceluiași risc potențial de efecte cancerigene ca și copiii (adică de aproximativ trei ori mai mare decât al populației generale) pe cea mai mare parte a duratei sarcinii. E necesar să fie determinat un echilibru între îngrijirea sănătății pacientei și potențialul efectelor nocive asupra sănătății embrionului/fătului care însoțesc procedura radiologică specifică. Dozele mai mari de 100 mGy pot avea efecte letale asupra fătului.

Dacă boala este diagnosticată înainte de 12 săptămâni (primul trimestru), majoritatea metodelor de tratament specifice în acest moment sunt periculoase pentru făt, deoarece există o probabilitate ridicată de dezvoltare a anomaliilor organelor interne. Prin urmare, în acest trimestru, se discută despre posibilitatea de a întrerupe sarcina în interesul păstrării vieții femeii sau despre posibilitatea de a amâna începerea terapiei până la perioada viabilă a fătului (28 săptămâni), sau până la al II-III-lea trimestru de sarcină, când se finalizează principalele procese de formare a organelor interne ale fătului. Dar chiar și în acest caz, o anomalie în dezvoltarea fătului în timpul terapiei nu poate fi exclusă. În același timp, o creștere a timpului de așteptare pentru tratament poate fi asociată cu un risc pentru viața mamei.

Scanările CT folosesc un nivel mai ridicat de radiații decât radiografiile de rutină și sunt mult mai precise în stabilirea caracteristicelor organelor și structurilor interne. Ele pot fi de mare ajutor pentru a stabili un diagnostic de cancer sau pentru a aprecia răspândirea procesului. Însă scanările CT ale abdomenului sau pelvisului trebuie făcute numai dacă este absolut necesar pentru a planifica terapia cancerului.

Un scut de plumb este utilizat întotdeauna pentru a acoperi abdomenul mamei pentru o protecție suplimentară atât în timpul radiografiei cât și la efectuarea tomografiilor.

RMN-urile și ecografiile sunt considerate sigure în timpul sarcinii, deoarece nu folosesc radiații. Examenele fizice și efecuarea **biopsiei** sunt, de asemenea, instrumente sigure și importante în diagnosticarea patologiei oncologice.

O altă problemă importantă este utilizarea contrastelor. Se știe că Gadolineum (folosit la RMN cu contrast) traversează bariera placentară și a fost dovedit teratogen

în studiile la animale, prin urmare nu este recomandat, cu excepția cazului în care este de așteptat ca performanțele diagnostice să influențeze tactica terapeutică. Iodul radioactiv (iodul 131) are un timp de înjumătățire de 8 zile și poate afecta negativ tiroida fetală. Indiferent dacă este în scop de diagnostic sau de tratament, metodele imagistice contrastante nu trebuie utilizate în timpul sarcinii

Deși markerii tumorii ar putea fi utili în diagnosticarea, monitorizarea și gestionarea pacientelor cu cancer, ei nu au sensibilitate și specificitate în timpul sarcinii, din cauza variațiilor fiziologice semnificative. Markerii tumorali mai des utilizați: CA 15-3, SCC, CA 125 și AFP sunt majorați în sarcină și, prin urmare, nu sunt informativi. Pe de altă parte, nivelurile CEA, CA 19-9, LDH, AMH și HE-4 nu sunt frecvent crescute în sarcină și teoretic ar putea fi de ajutor suplimentar.

Procedurile chirurgicale și utilizarea medicamentelor anestezice în timpul sarcinii sunt considerate sigure. Avantajele biopsiilor deschise sau video-asistate în scopuri diagnostice depășesc deseori riscurile și nu ar trebui să fie contraindicate.

Tratamentul se va iniția în majoritatea cazurilor doar după confirmarea cito-morfologică a procesului malign.

TRATAMENT

Tratamentul cancerului în timpul sarcinii implică o abordare multidisciplinară care implică nu doar un medic oncolog, ci și un medic obstetrician, genetician și, în unele cazuri, un psiholog.

Caracteristicile maladiei pot afecta starea fătului, indiferent de tratament. Deci, unele tipuri de maladii oncologice agresive (de exemplu, leucemia acută) au un prognostic rezervat pentru fătul în curs de dezvoltare, mai ales dacă leucemia este diagnosticată în primul trimestru.

Printre complicatiile asociate pancitopeniei se numara infectii, endometrita si corioamnionita, care pot amenința viața unei mame. Astfel de circumstanțe, precum și stadiul maladiei în primul trimestru necesită discuții despre întreruperea sarcinii.

Problema avortului în momentul stabilirii diagnosticului este dictată în unele cazuri de imposibilitatea selectării unor măsuri terapeutice alternative celor teratogene. Așadar, dacă este necesar să se efectueze radioterapie pentru cancerul de col uterin sau vulvar și această metodă nu poate fi înlocuită cu chimioterapia, medicul și pacientul ar trebui să discute despre necesitatea încetării sarcinii, deoarece radioterapia este contraindicată în orice moment al acesteia.

Tratamentul cancerului în timpul sarcinii este complex și se efectuează conform protocoalelor de tratament la pacientele neînsărcinate. Cea mai comună și mai sigură metodă este considerată intervenția chirurgicală, în special după primul trimestru de sarcină, deși pentru fiecare tip de cancer sunt specifice propriile sale caracteristici.

Tratamentul chirurgical este posibil în orice stadiu al sarcinii, preferabil fiind trimestrul II și III, atunci cînd se finisează perioada embiogenezei. R. Cohen-Kerem et al. (2005) au cercetat 12000 de gravide supuse intervențiilor chirurgicale și au demostrat că operațiile efectuate nu au mărit rata de avort spontan și anomalii congenitale. Nașterea prematură a survenit în 3,5% cazuri, în mare parte fiind datorate intervențiilor abdominale și peritonitei în al III-lea trimestru de sarcină.

Chirurgia în al treilea trimestru trebuie evitată din cauza probabilității unei nașteri premature fiind datorate de sindromul algic. Și dacă este absolut imposibilă evitarea intervenției chirurgicale în trimestrul III, atunci ar trebui să fie efectuată într-o instituție prevăzută cu toate cele necesare (unitate de terapie intensivă pentru nou-născuți și personal medical specializat). Laparoscopia este posibilă până la 15-16 săptămâni de sarcină. Ulterior, este dificil a fi efectuată din cauza dificultăților tehnice în plasarea troacarului și vizualizarea organelor intraabdominale. Caracteristicile etapei chirurgicale includ poziția pacientului pe masa de operație (45% pe partea stângă), monitorizarea intraoperatorie a fătului (activitate cardiacă), necesitatea menținerii parametrilor vitali materni (tensiunea arterială și ritmul cardiac).

Analgezia postoperatorie nu are contraindicații și se efectuează la necesitate. Multe proceduri chirurgicale pot fi efectuate sub anestezie locală, cu sedare minimă.

Terapia antibacteriană trebuie evitată în perioada postoperatorie, și anume medicamentele cu tetraciclină și fluorochinolonele. Fluorochinolonele afectează dezvoltarea țesutului osos al fătului, iar tetraciclinele duc la dezvoltarea anormală a dinților.

Siguranța dovedită a chimioterapiei la gravide este specifică preparatelor precum: adriamicină, epirubicină, ciclofosfamidă, carboplatină, medicamente din grupul taxanilor, vincristină, interferon. Medicamentele cu risc ridicat pentru malformații congenitale includ aminopterina, metotrexatul, busulfanul, procarbazina, tamoxifenul.

Datorită unui risc dovedit de 10–25% de malformații și a unui risc de 30% a avortului spontan, chimioterapia nu se efectuează în primul trimestru. În timpul chimioterapiei în trimestrul II și III, frecvența malformațiilor este de 3-4%, ceea ce corespunde riscurilor generale ale populației. Chimioterapia în al 2-lea și al 3-lea trimestru poate fi însoțită de greutate fetală mică, mielosupresie, infecții intrauterine, sângerare, naștere prematură în 20–40%.

Normele generale pentru efectuarea chimioterapiei în timpul sarcinii sunt: începerea terapiei nu mai devreme de 13-14 săptămâni, finalizarea la 35 de săptămâni. Nașterea este planificată, de obicei, la 2 săptămâni de la ultima administrare a medicamentului chimioterapeutic. Reducerea dozei de medicamente sau schimbarea regimului nu este recomandată.

Alăptarea este, de asemenea, interzisă pe întreaga perioadă a terapiei specifice cancerului. Farmacocinetica, farmacodinamica și studiile asupra concentrației acestor

medicamente în laptele matern, inclusiv moleculele mici și imunoterapia nu au fost suficient cercetate.

De obicei, radioterapia nu este indicată în acest scenariu, cu excepția situațiilor de urgență oncologică, unde riscul matern este impus. În mod ideal, tratamentele sistemice ar trebui să urmeze cât mai îndeaproape protocoalele standard pentru pacientele care nu sunt gravide și, în același timp, să asigure siguranța fetală. Din păcate, nu multe medicamente pot fi utilizate în siguranță în timpul sarcinii. Astfel această informație trebuie oferită mamei cu exactitate și să fie discutate împreună riscurile potențiale și complicațiile acestor tratamente sistemice. Avortul terapeutic poate fi o opțiune în câteva cazuri, când legislația o permite.

Dacă vorbim despre sarcină după cancer, trebuie luați în considerare mulți factori: cantitatea și durata tratamentului specific utilizat în regimul chimioterapic (de exemplu, dacă o femeie a primit terapie vizată în perioada postoperatorie, atunci trebuie să treacă cel puțin un an înainte de planificare și sarcină), biologia tumorii - statutului hormonal al acesteia, deoarece la sfârșitul etapei principale de tratament, terapia antihormonală este necesară timp de 5 ani, iar în conformitate cu ultimele recomandări - 10 ani. În aceste cazuri, se recomandă înainte de planificarea sarcinii o pauză de cel puțin 2-3 ani și reluarea terapiei antihormonale după nașterea unui copil.

Acestea sunt orientările generale. Decizia cu privire la fiecare caz de sarcină asociată cu o patologie oncologică malignă trebuie cercetată individual, după evaluarea prevalenței bolii, a tipului de cancer, a dinamicii acesteia și a stării femeii. Luarea deciziilor trebuie să fie comună (a unei femei însărcinate și a echipei multidisciplinare). Este foarte important a explica unei femei că avortul nu oprește dezvoltarea cancerului, ci face posibilă începerea imediată a unui tratament complex.

Prevenirea cancerului în timpul sarcinii este, în primul rând, planificarea sarcinii cu setul necesar de examinări înainte de survenirea acesteia.

Sarcina profesioniștilor este de a oferi femeii accesul la informația cea mai actuală și de încredere, pentru a-i permite astfel să ia o decizie conștientă în ceea ce privește tactica ulterioară. Din momentul luării unei decizii de a iniția tratamentul și de a menține sarcina, pacienta trebuie să beneficieze de îngrijirea multidisciplinară a medicilor cu calificare înaltă care cooperează între ei, care cunosc și înțeleg complexitatea coexistenței cancerului și sarcinii.

Păstrarea fertilității la pacientele tinere

Din ce în ce mai mult, pacientele cu cancer vor să mențină capacitatea de a procrea după finalizarea tratamentului specific.

Tratamentul antitumoral, incluzând radioterapia, chimioterapia, chirurgia, hormonoterapia, duce la epuizarea rezervei ovariene și la instalarea menopauzei prema-

ture la femei și spermatogeneză afectată la bărbați. Ovarele femeilor cu vârsta peste 40 de ani sunt mai sensibile la efectele negative ale citostaticelor, în timp ce funcția reproductivă a pacienților tineri este mai stabilă. Infertilitatea după chimioterapie la femeile de vârstă medie de reproducere se asociază în aproximativ 30–70% din cazuri.

Insuficiența ovariană prematură la femeile tinere care urmează chimioterapie este caracterizată de amenoree, infertilitate, hipoestrogenemie și niveluri crescute de gonadotropine. Odată cu deteriorarea funcției ovariene se instalează semne histologice caracteristice îmbătrânirii ovariene: apoptoza foliculară, atrezie prematură, alimentarea defectuasă cu sânge și fibroza corticală, ceea ce duce în final la atrofie ovariană.

Instalarea amenoreii depinde de medicamentele utilizate și de regimurile de chimioterapie (tab. 2).

Tabelul 2. Riscul dezvoltării amenoreii după tratamentul chimioterapic

Gradul de risc de amenoree	**Medicamente, regimuri, vârsta pacientului**
Risc înalt (> 80% femei)	CMF, CEF, CAF - 6 cicluri la femei ≥40 ani; Ciclofosfamidă 5 g / m2 la femei ≥40 ani; Ciclofosfamidă 7,5 g / m2 la femei ≤ 20 ani; Regimuri care includ procarbazină - MOPP, MVPP, COPP, ChIVPP, ChIVPP / EVA, BEACOPP, MOPP / ABVD, COPP / ABVD
Risc moderat (30–70% dintre femei)	CMF, CEF, CAF - 6 cicluri la femei între 30 și 39 de ani; AC la femei cu vârsta ≥40 de ani.
Risc redus (mai puțin de 20% dintre femei)	CMF, CEF, CAF - 6 cicluri la femei <30 ani; AC la femeile între 30 și 39 de ani; Agenți nealchilanți chimioterapeutici, ABVD, CHOP, COP; antraciclină + cytarabină
Impactul asupra fertilității este extrem de mic	metotrexat + fluorouracil; vincristină (împreună cu alte medicamente)
Riscul neevaluat	paclitaxel, docetaxel (taxani în protocoalele AC); oxaliplatină; irinotecan; bevacizumab; cetuximab; trastuzumab; erlotinib; imatinib

În pofida reluării funcției menstruale la femei după chimioterapie, o examinare obiectivă indică o insuficiență ovariană. O examinare cu ultrasunete a numărului de foliculi antrali, determinarea nivelului hormonilor: foliculostimulant (FSH), luteinizant (LH), inhibinei B și hormonului anti-muller din serul sanguin al pacientei dezvăluie o scădere a rezervei ovariene. Tehnologiile de reproducere asistată sunt implementate la moment în cazul pacientelor cu cancer. Colectarea de celule germinale pentru fertiliza-

re in vitro (FIV) urmată de crioprezervare va permite de a conserva materialul genetic înainte de un tratament agresiv. Cu toate acestea, există dezavantaje: este necesar să fie stimulată supraovulația, procedeu care în cazul tumorilor dependente de hormoni pot fi nesigur și poate conduce la întârzierea inițierii chimioterapiei.

Colectarea ovocitelor imature și maturizarea lor in vitro poate fi o metodă promițătoare, deoarece nu necesită stimularea supraovulării, întârzierea începerii terapiei, un partener donator permanent de spermă. Celulele imature tolerează mai bine crioprezervarea, iar embrionii pregătiți rezistă și mai bine.

Conservarea embrionului este astăzi o metodă recunoscută de oncologi și reflectată în recomandările moderne pentru conservarea fertilității la pacientele cu cancer. Totuși, obținerea unui număr suficient de embrioni necesită uneori 2-3 cicluri de stimulare a ovulației, care amână forțat începutul tratamentului. Pentru a reduce riscul ulterior, stimularea ovariană este inhibată folosind tamoxifen sau inhibitori de aromatază. Un partener donator permanent de spermă este, de asemenea, necesar. Succesul procedurii depinde de vârsta pacientei și de numărul final de embrioni congelați.

Crioprezervarea țesutului ovarian este o metodă promițătoare pentru pacientele cu cancer, dar este încă în stadiul de dezvoltare. Avantajele acestei metode sunt că este simplu de efectuat, nu este necesară stimularea ovulației, nu există întârziere în tratament. Prelevarea țesutului ovarian se efectuează laparoscopic sub anestezie generală. Secțiunile subțiri ale țesutului sunt înghețate, după decongelare, este efectuat un transplant heterotopic (transplant la alt organ) sau ortotopic (transplant în ovar), autotransplant sau xenotransplant.

Utilizarea agoniștilor GnRH poate fi o alternativă la tehnologiile de reproducere asistată la pacienții cu cancer. S-a stabilit că, cu ajutorul agoniștilor (goserelină, triptorelină etc.) suprimând activitatea glandei hipofizare și producția de FSH și LH, este posibilă reducerea nivelului de estrogen și progestin în plasmă, suprimarea indirectă a funcției ovarelor, iar amenoreea datorită chimioterapiei este notificată mai rar. Medicamentele sunt prescrise cu 2 săptămâni înainte de chimioterapie.

Fertilitatea masculină asociată tumorilor maligne

Doar 20–50% dintre bărbații tineri care au fost supuși unui tratament combinat al cancerului au un indice de spermatogeneză suficient pentru concepție după 2-3 ani. Cauza infertilității masculine este deteriorarea citotoxică a celulelor germinale în timpul tratamentului.

Numărul și funcția spermatozoizilor sunt de obicei reversibile, însă recuperarea poate dura 2-3 ani după terminarea chimioterapiei. Gradul de scădere a fertilității la bărbați depinde de vârsta, doza și regimul de administrare a citostaticelor. Riscul de oligo- și azoospermie persistentă crește o dată cu combinarea chimioterapiei și radio-

terapiei. Fertilitatea masculină este evaluată prin spermogramă, număr de spermatozoizi, motilitate și morfologie.

În prezent, crioprezervarea spermatozoizilor este utilizată activ. Conducerea FIV cu spermă dezghețată este la fel de eficientă ca sperma proaspătă. Procedura optimă pentru recoltarea spermatozoizilor implică abstinență timp de cel puțin 48 de ore înainte de ejaculare și colectarea mai multor probe. Încercările de a proteja celulele epiteliale spermatogene de efectele agenților chimioterapeutici prin administrarea de steroizi și / sau analogi GnRH pentru a inhiba funcția testiculară au obținut rezultate nepromițătoare atât în experiment cât și în clinică.

Astfel, la planificarea chimioterapiei, pacienții cu vârsta reproductivă trebuie informați despre o posibilă pierdere a fertilității și discutate cu ei toate posibilitățile conservării acesteia.

Prognosticul

Prognosticul pentru o femeie însărcinată cu cancer este adesea același ca și pentru femeile de aceeași vârstă cu același tip și stadiu al maladiei. În general, majoritatea tumorilor maligne nu afectează negativ o sarcină, însă sarcina poate afecta comportamentul unor tipuri de cancer. De exemplu, modificările hormonale care apar în timpul sarcinii pot stimula creșterea unor tipuri de cancer, cum ar fi melanomul malign sau cancerul mamar.

Tratamentele pentru cancer pot avea un efect nociv asupra fătului. Dacă un diagnostic de cancer nu este depistat precoce din cauza sarcinii, aceste femei pot avea un prognostic general rezervat decât femeile care nu sunt însărcinate și sunt diagnosticate mai devreme.

9.4. CANCERUL DE COL UTERIN ȘI SARCINA

Sofroni Dumitru, Cucieru Cristina

Cancerul de col uterin apare în 1-12 cazuri la 10.000 de sarcini (conform Hacker - 1982 și Creasman - 2001) și este cel mai frecvent cancer în sarcină dintre toate tumorile maligne ginecologice.

Sarcina nu are un impact negativ asupra prognosticului și rezultatelor terapeutice.

Vârsta medie a pacientelor diagnosticate cu cancer de col uterin pe parcursul sarcinii constituie 30 de ani.

Simptomele de bază a cancerului de col uterin la femeile gravide sunt:

- hemoragia - în 68% cazuri, care se întîlnește mai des în trimestru I de gestație și prezintă un pericol pentru avortul spontan. În trimestrul II și III poate fi cauza dehiscenței de placentă.
- leucoree - 10% cazuri;
- sindromul algic - 7% cazuri;
- absența simptomelor - 15% cazuri.

Depistarea cancerului de col uterin este o parte importantă a îngrijirii prenatale. Se recomandă efectuarea testului Papanicolau la toate femeile în momentul stabilirii sarcinii, deși interpretarea sa în timpul sarcinii poate fi dificilă datorită eroziunilor frecvente, inflamațiilor și prezenței celulelor deciduale, care ar putea fi confundate cu atipia (așa-numita reacție Arias-Stella). În general, testul are aceeași importanță ca și la pacientele care nu sunt gravide.

După aprecierea rezultatului anormal al testului Papanicolau, procedurile de diagnostic ar trebui să fie aceleași ca la femeile care nu sunt însărcinate. Colposcopia cu biopsie se caracterizează printr-o sensibilitate de 73-95%. Chiuretajul colului uterin este contraindicat în timpul sarcinii.

Modificările de grad scăzut regresează în aproximativ 60% din cazuri și rămân neschimbate în aproximativ 30%. Evoluția către modificări mai avansate (CIN3) este rară și apare la maximum 6% dintre paciente. Dacă nu există dovezi de invazie, niciun tratament nu trebuie pus în aplicare în timpul sarcinii și întreaga terapie poate fi amânată până după naștere. La pacientele fără modificări invazive, se recomandă monitorizarea prin utilizarea colposcopiei în fiecare trimestru de sarcină cu biopsie repetată în cazuri suspecte la malignitate. Testul trebuie obligator repetat și până la 6 săptămâni post-partum.

Prezența infecției cu HPV este întâlnită mai frecvent, decât la pacientele neînsărcinate (28-31% versus 12-18%). Rata mai înaltă de infecții cu HPV este datorată

interdependenței hormonale, ceea ce joacă un rol important în accelerarea replicării virusului HPV.

Indicațiile pentru conizație în sarcină sunt limitate, datorită riscului de complicații severe ale intervenției chirurgicale, cum ar fi hemoragia la până la 15% dintre paciente, avort spontan, nașterea prematură sau ruperea prematură a membranelor. Acest risc crește odată cu creșterea termenului sarcinii. Alegerea metodei terapeutice depinde de dimensiunile tumorii colului uterin, de preferințele medicului ginecolog și de evoluția patologiei. Alegerea tratamentului trebuie să fie în concordanță cu dolean-țele pacientei.

Algoritmul de diagnostic în cazul cancerului de col uterion în sarcină este reflectat în figura 3.

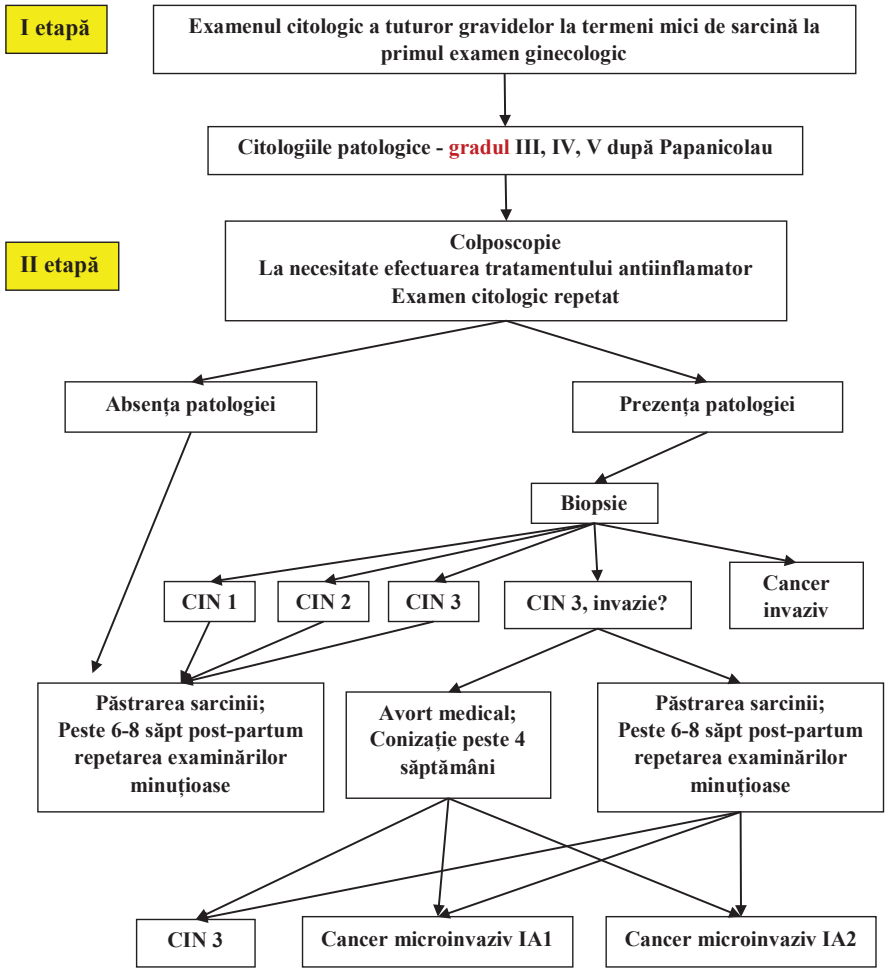


Fig. 3. *Algoritmul de diagnostic timpuriu a cancerului de col uterion în sarcină*

Managementul în cazul cancerului de col uterin invaziv depinde de:

1) dimensiunea tumorii;
2) starea ganglionilor limfatici;
3) termenul sarcinii;
4) subtipul histologic.

Subtipurile histologice de bază, adică carcinomul cu celule scuamoase, adenocarcinomul și carcinomul glandular-scuamos au un prognostic similar și ar trebui tratate în mod similar, spre deosebire de tipul determinat mai rar cu un prognostic mai rezervat, adică carcinomul cu celule mici. În ultimul caz, este necesară - dacă este posibil - întreruperea sarcinii, iar pacienta trebuie să fie supusă imediat tratamentului specific.

În prezent, scopul de bază este menținerea sarcinii, în special la pacientele cu boala într-un stadiu incipient, fără implicarea ganglionilor limfatici. Stadializarea, inclusiv aprecierea invaziei ganglionare regionale, trebuie să fie efectuată în mod corespunzător. Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) este cea mai bună tehnică imagistică în acest scop, care poate fi efectuată fără contrast în evaluarea cancerului de col uterin. Examenul RMN poate fi repetat la fiecare 4-8 săptămâni de tratament.

Liniile direcționare ale Simpozionului European privind radiologia urogenitală afirmă că este posibil să se furnizeze un agent de contrast (derivat de gadoliniu) la o femeie însărcinată, care poate îmbunătăți vizualizarea leziunilor mici în RMN. Cele mai actuale ghiduri descriu gadoliniul care este posibil să fie utilizat doar dacă este absolut esențial.

Examenul PET-CT, care este utilizat pentru a evalua amploarea leziunilor în carcinomul cervical avansat local, este contraindicat în sarcină. Acest lucru se datorează, în primul rând, expunerii la o doză mare de radiații ionizante (CT) și datorită absorbției mai mari a radionuclidului în ficatul fătului cu o retenție prelungită comparativ cu ficatul matern. Acest lucru a fost demonstrat în studiile la animale (maimuțe gravide).

Evaluarea histopatologică a ganglionilor limfatici rămâne standardul de aur în evaluarea răspândiri procesului. Implicarea ganglionilor limfatici afectează deciziile terapeutice și poate schimba cursul sarcinii.

Limfadenectomia laparoscopică este posibilă între a 13-a și a 22-a săptămână de sarcină. Societatea americană a chirurgilor endoscopiști (SAGES) a elaborat ghiduri care descriu procedurile laparoscopice la femeile gravide. Limfadenectomia pelvină este o procedură valabilă de diagnostic în primul și al doilea trimestru de sarcină la pacientele cu cancer de col uterin în stadiile incipiente.

Detectarea nodulului santinelă folosind radiocoloidul nu este recomandată la femeile însărcinate cu cancer de col uterin, deși unii cercetători consideră că această procedură este fezabilă din punct de vedere tehnic la acest grup de paciente.

Aproximativ 70% din cancerele de col uterin care coexistă cu sarcina sunt detec-

tate în **stadiul I**, conform FIGO. În acest stadiu, dacă nu există metastaze la nivelul ganglionilor limfatici, există două posibile metode de management: 1) monitorizare riguroasă (pentru a exclude evoluția tumorii) și amânarea tratamentului până la maturitatea fătului; apoi tratamentul este planificat după naștere, 2) reducerea volumului tratamentului chirurgical al tumorii cervicale pentru a păstra uterul și sarcina.

În **stadiul IA** tratamentul este asociat cu un prognostic foarte bun. Conifizația este suficientă și este o procedură relativ sigură. Evaluarea laparoscopică a stării ganglionilor limfatici este, probabil, cel mai bun criteriu pentru a decide tactica de tratament, în stadiul IB1 - în cazul ganglionilor limfatici negativi, la pacientele cu tumori mai mici de 2 cm pot fi supuse unei supravegheri și implementări a tratamentului după naștere; trebuie luate în considerare fie trahelectomia simplă, fie conizația lărgită.

În cancerul de col uterin avansat, se ia o decizie în ceea ce privește administrarea chimioterapiei neoadjuvante sau a radioterapiei. La femeile însărcinate, alegerea acestei metode terapeutice presupune necesitatea întreruperii sarcinii înainte de inițierea radioterapiei. În cazuri excepționale, în care avortul chirurgical nu este fezabil (de exemplu, datorită masei mari a tumorii cervicale), radioterapia poate fi începută în timpul sarcinii. Aceasta duce la avort spontan în decurs de trei săptămâni.

Chimioterapia neoadjuvantă și menținerea sarcinii este o alternativă la tratamentul combinat; în astfel de cazuri, tratamentul chirurgical (sau tratamentul radioterapic după program radical asociat cu chimioterapie) este efectuat după naștere.

În **stadiul IB2** chimioterapia neoadjuvantă este singura posibilitate de a păstra sarcina.

Preparatele de elecție pentru chimioterapie sunt cisplatina și paclitaxelul.

Pacientei trebuie să i se prezinte toate opțiunile terapeutice, să fie conștientă de riscuri și să participe activ la luarea deciziilor finale.

Tabelul 4. Algoritmul de tratament al cancerului de col uterin la pacientele gravide

Cancer intraepitelial (CIN 3)	
I trimestru	1. În cazul nedorinței pacientei de a păstra sarcina: avort medicamentos, urmat de conizația colului uterin peste 4-8 săptămâni 2. În cazul dorinței pacientei de a păstra sarcina: monitorizare, apoi efectuarea conizația colului uterin peste 4-8 săptămâni după naștere. 3. În cazul suspecției de creștere invazivă: avort medicamentos, urmat de conizația colului uterin peste 4-8 săptămâni; iar în caz de dorința imperioasă de a păstra sarcina - conizație atipică sau biopsia cuneiformă, urmat de conizația colului uterin peste 4-8 săptămâni după naștere
II, III trimestru	

Cancerul microinvaziv IA1	
I trimestru	1. În caz de lipsa dorinței de a păstra sarcina dar de a păstra fertilitatea: avort medicamentos, urmat de conizația colului uterin peste 4-8 săptămâni 2. În caz de lipsa dorinței de a păstra sarcina: histerectomie radicală 3. În caz de prezența dorinței de a păstra sarcina și fertilitatea cu o naștere ulterioară: urmărire, apoi peste 6-8 săptămâni după rezolvarea sarcinii - conizația colului uterin 4. În caz de prezența dorinței de a păstra sarcina cu o naștere ulterioară: operație cezariană în termen asociată cu histerectomie radicală
II, III trimestru	p.2, 3, 4
Cancerul microinvaziv IA2	
I trimestru	1. Histerectomie radicală cu limfadenectomie regională
II, III trimestru	1. La 20 săpt: este posibilă urmărire 4-8 săpt cu monitorizare la fiecare 2 săpt. La atingerea termenului 28-32 săpt - operație cezariană asociată cu histerectomie radicală cu limfadenectomie regională
Cancer de col uterin IB, II	
I trimestru	1. Histerectomie radicală cu limfadenectomie regională + Radioterapie adjuvantă peste 2-3 săptămâni
II, III trimestru	1. La termen de 20 săpt : Histerectomie radicală cu limfadenectomie regională + Radioterapie adjuvantă peste 2-3 săptămâni 2. La termen mai mare de 20 săpt: este posibilă urmărire 4-8 săpt cu monitorizare la fiecare 2 săpt. La atingerea termenului 28-32 săpt - operație cezariană asociată cu histerectomie radicală cu limfadenectomie regională + Radioterapie adjuvantă peste 2-3 săptămâni
Cancer de col uterin IIII, IV	
I trimestru	Radioterapie externă, după avort spontan. Ulterior Radioterapie după program radical combinat cu chimioterapie
II, III trimestru	1. Până la 20 săpt : Radioterapie externă, după avort spontan. Ulterior Radioterapie după program radical combinat cu chimioterapie 2. La termen mai mare de 20 săpt: operație cezariană asociată cu histerectomie subtotală + chimio- și radioterapie curativă.

9.5. CANCERUL ENDOMETRIAL ȘI SARCINA

Sofroni Dumitru, Cucieru Cristina

Coexistența sarcinii și a cancerul endometrial este cazuistică. Datele referitoare la acest subiect provin din rapoartele individuale de cazuri. Asocierea sarcinii se întâlnește la 1% din toate cancerele endometriale. În majoritatea cazurilor (75%) diagnosticul a fost stabilit în urma chiuretajului uterin în trimestrul I de gestație, iar în 25% cazuri, diagnosticul a fost stabilit în primele 6 luni după naștere.

Cancerul endometrial diagnosticat schimbă mediul intrauterin într-unul care face fertilitatea extrem de dificilă; pe de altă parte, sarcina are un efect protector asupra evoluției tumorii endometriale. Se suspectează că fenomenul rar al coexistenței sarcinii și cancerului endometrial poate corespunde prezenței endometrului imatur, rezistent la progesteron. Cancerul poate apărea focal în celulele bazale imature, care nu răspund la stimularea hormonală.

Histerectomia totală cu salpingooforectomie bilaterală este tratamentul standard al cancerului endometrial. Atunci când se dorește pe viitor încă o sarcină, se poate efectua chiuretaj uterin cu biopsie ulterioară periodic, precum și o monitorizare riguroasă.

Principalele linii terapeutice a cancerului endometrial asociat cu sarcina sunt:

- I trimestru:
    - în caz de prezența consimțământului informat pozitiv - chiuretaj uterin / histerectomie cu salpingooforectomie bilaterală;
    - în caz de prezența consimțământului informat negativ - prelungirea sarcinii pînă la 28-32 săptămâni cu rezolvarea sarcinii prin cezariană + histerectomie cu salpingooforectomie bilaterală;
- II trimestru - prelungirea sarcinii pînă la 28-32 săptămâni cu rezolvarea sarcinii prin cezariană + histerectomie cu salpingooforectomie bilaterală;
- III trimestru - prelungirea sarcinii pînă la 28-32 săptămâni cu rezolvarea sarcinii prin cezariană + histerectomie cu salpingooforectomie bilaterală.

9.6. CANCERUL OVARIAN ȘI SARCINA

Sofroni Dumitru, Cucieru Cristina

Majoritatea modificărilor la nivelul ovarelor depistate prin examenul ecografic de rutină în timpul sarcinii poartă caracter benign. În medie, femeile însărcinate sunt diagnosticate de la 0,2% pînă la 2% - cu formațiuni benigne ale ovarelor. În aproximativ 1-6% de cazuri, aceste modificări sunt maligne.

Vârsta medie a pacientelor gravide cu diagnostic stabilit de cancer ovarian este de 32,6 ani. După stadializarea conform FIGO - st.I - 50-60%, st.II - 5%, st.III - 25-30%, st.IV - 10%.

Din simptomele nespecifice pot fi menționate: durerile în abdomen și/sau în regiunea lombară, constipații, meteorism și dizurie. De obicei, tumorile ovariene sunt asimptomatice. Uneori, aceste schimbări se manifestă brusc, prezentând simptome ale abdomenului acut în rezultatul torsiunii ovariene, rupturii sau sângerării intraperitoneale.

Ecografia organelor bazinului mic este cea mai frecventă examinare. Chistul ovarian simplu nu necesită nici o intervenție - de obicei se absoarbe spontan. Există diferite scale și sisteme de evaluare a leziunilor patologice la examenul ecografic, dar nu este sigur dacă valoarea lor este aceeași în perioada sarcinii. O afecțiune suspectă a fi de natură malignă se bazează pe: mărime (modificările care măsoară 5 cm și mai mult necesită intervenție chirurgicală), evaluarea morfologică a tumorii și prezența modificărilor în afara ovarului. Pot fi utilizate tehnicile imagistice Doppler Color pentru a obține o imagine a vaselor de sânge și, astfel, a îmbunătăți calitatea ecografiei.

Tomografia computerizată a bazinului este contraindicată din cauza nivelurilor ridicate de radiații ionizante și a riscului asociat pentru făt.

Imagistica prin rezonanță magnetică este preferată pentru a evalua caracterul răspândirii procesului, avînd o specificitate și informativitate înaltă de diagnostic.

Evaluarea nivelului markerului CA-125 este importantă în stabilirea diagnosticului. Valorile acestuia pot crește fiziologic în sarcină (ca și alți markeri tumorali), în special în primul trimestru. Nivelul CA-125 se normalizează în al doilea și al treilea trimestru al sarcinii, dar crește rapid imediat după naștere. Revenirea la valorile normale are loc în 2-10 săptămâni postpartum. Prin urmare, evaluarea markerului CA-125 la gravide nu este utilă în primul trimestru de sarcină, dar poate fi utilă în al doilea și al treilea trimestru. Astfel, valorile acestuia pot crește și într-un șir de patologii benigne, inflamatorii și alte tipuri de tumori maligne.

Tabelul 5. Patologiile în care se atestă creșterea nivelului de CA-125

Patologiile ginecologice	Patologii neginecologice
Cancer ovarian, Ca trompelor uterine	Ciroza și alte boli hepatice
Cancer endometrial	Ascita
Tumori benigne ale organelor bazinului mic	Colita
Tumorile benigne ale ovarelor	Diverticulita
Chisturile ovariene funcționale	Abcesul apendicular
Endometrioza	Peritonita tuberculoasă
Adenomioza	Pancreatita
Miomul uterin	Embolia arterelor pulmonare
Procesele inflamatorii a organelor bazinului mic	Pneumonia
Hiperstimularea ovariană	Cistita
Menstruația	Infarctul miocardic
Sarcina	Pericardita
	Insuficiență renală
	Infecția tractului urinar
	Patologia chirurgicală acută
	Sarcoidoza
	Tumori maligne cu alte localizări
	Cancer mamar
	Cancer colorectal
	Cancer hepatic
	Cancer pulmonar
	Cancer pancreatic
	Hemoblastoze

Niveluri crescute de hCG, AFP și SCC apar, de asemenea, în timpul sarcinii normale. Unii autori sugerează că inhibina B, hormonul Anti-Muller, DHEA și LDH nu cresc în sarcină și pot fi utilizate în evaluarea oncologică. Trebuie să ne amintim, de asemenea, că nivelurile crescute ale markerilor tumorali pot fi asociate cu complicații obstetrice non-oncologice, cum ar fi avort spontan, preeclampsie sau HELLP.

Abordarea terapeutică a cancerului ovarian este individuală și formulată de o echipă multidisciplinară într-un centru specializat, având în vedere și dorința pacientei de a păstra sarcina. Tratamentul depinde de mărimea tumorii, subtipul histologic, evoluția bolii, termenul sarcinii și așteptările pacientei. Utilizarea tehnicilor laparoscopice poate reduce rata mortalității perioperatorii, dar această procedură ar trebui să fie efectuată în conformitate cu toate standardele concepute pentru a preveni răspândirea celulelor tumorale în timpul intervenției chirurgicale.

Intervenția chirurgicală este justificată pentru masele tumorale persistente cu un diametru mai mare de 5 cm și semne ecografice de posibilă malignitate. Momentul optim pentru o intervenție chirurgicală planificată este al doilea trimestru și nu afectează negativ rezultatele neonatale. Laparoscopia este sigură în pregătiri.

Următoarele opțiuni pot fi luate în considerare:

1. avortul medicamentos urmat de terapia standard pentru cancerului ovarian;
2. chirurgie conservatoare cu păstrarea sarcinii urmată de chimioterapie, rezolvarea sarcinii și abordarea chirurgicală secundară;
3. chimioterapie neoadjuvantă urmată de intervenție chirurgicală, rezolvarea sarcinii, apoi tratament chirurgical + chimioterapie în perioada postpartum.

Tumorile ovariene cu potențial malign redus în mare majoritate sunt diagnosticate în stadiul I, conform FIGO. Tratamentul acestor tumori este același ca și la pacientele care nu sunt însărcinate. Dacă evaluarea exploratorie chirurgicală depistează o tumoră ovariană seroasă cu potențial malign redus, este necesară rezecția tumorii și a tuturor structurilor anatomice afectate. Dacă ovarul contralateral este normal macroscopic, trebuie păstrat.

În absența unei implicări peritoneale macroscopice, evaluarea de rutină a progresiei trebuie efectuată fără limfadenectomie (citologie peritoneală aleatorie, rezecție sau biopsie a omentului, apendectomie în cazul tumorilor mucoase).

O altă abordare chirurgicală trebuie efectuată în cazul tumorilor seroase cu potențial malign redus. Acest subtip se caracterizează prin apariția frecventă a implanturilor invazive în afara ovarului. Această procedură poate fi amânată pentru o perioadă de timp după naștere, cu condiția ca maladia să fie diagnosticată după 20-25 de săptămâni de gestație. Înainte de termenul de 20 săptămâni de sarcină, evaluarea laparoscopică pare a fi cea mai sigură opțiune.

În cazul tumorilor ovariene maligne, majoritatea pacientelor au indicații pentru chimioterapie. Păstrarea sarcinii și asocierea chimioterapiei necesită o abordare individuală - decizia finală depinde de caracteristicile biologice și stadiul bolii (subtip histologic, diferențiere, progresarea procesului, inclusiv implicarea ganglionilor limfatici, dimensiunea tumorii, prezența invaziei în peritoneu) și desigur, ca întotdeauna, dorința pacientei.

La majoritatea pacientelor cu cancer non-epitelial, tumora are o dimensiune considerabilă, care poate depăși 30 cm. Aceste paciente raportează mai multe acuze decât pacientele cu tumori epiteliale, inclusiv durere, balonare și simptome ale abdomenului acut. Peste 90% dintre paciente sunt diagnosticate în primul trimestru de sarcină. Pentru a lua o decizie de a efectua intervenția chirurgicală menținând fertilitatea, trebuie efectuată o evaluare completă a progresiei în interiorul cavității peritoneale. Limfadenectomia nu este indicată, deși nodulii limfatici suspecți trebuie înlăturați. Indicațiile pentru chi-

mioterapia adjuvantă și regimurile de tratament sunt similare cu cele la pacientele care nu sunt însărcinate - BEP (bleomicină, etoposid, cisplatin) este programul de elecție.

Cancerele ovariene epiteliale sunt rar depistate la femeile gravide, iar tratamentul lor prezintă cele mai multe dificultăți. Prognosticul în aceste tumori este mai rezervat decât la tipul non-epitelial. Două treimi din paciente prezintă implicarea în proces a peritoneului și a ganglionilor limfatici, necesitând tratament chimioterapic. Tratamentul chirurgical este complicat, deoarece ar trebui să includă îndepărtarea metastazelor peritoneale și ganglionilor limfatici. Dacă se ia decizia de păstrare a sarcinii, conservarea uterului cu evaluarea răspândirii procesului în cavitatea peritoneală este o procedură primară de elecție. În timpul procedurii chirurgicale, trebuie îndepărtați numai ganglionii limfatici suspecți. Tratamentul chirurgical citoreductiv duce la întreruperea sarcinii din cauza necesității implicite de efectuare a histerectomiei - o astfel de procedură trebuie propusă atunci când cancerul ovarian epitelial este diagnosticat în stadiul III în primul sau al doilea trimestru de sarcină.

La unele paciente cu diseminare peritoneală, este posibilă păstrarea sarcinii și utilizarea chimioterapiei neoadjuvante (carboplatin și paclitaxel). Aceste preparate sunt inofensive asupra fătului, mai ales în al doilea și al treilea trimestru de sarcină.

Riscul apariției malformațiilor congenitale ca urmare a chimioterapiei administrate în timpul sarcinii este major în primul trimestru de sarcină, în special între a 2-a și a 8-a săptămână de sarcină, și, prin urmare, avortul terapeutic și necesitatea de a amâna tratamentul trebuie discutate obligator cu fiecare pacientă. Tratamentul citostatic al tumorilor ovariene în al doilea și al treilea trimestru de sarcină ar trebui să fie realizat în conformitate cu standardele aplicabile la pacientele neînsărcinate, atât în cazul tumorilor non-epiteliale, cât și a celor epiteliale. De obicei, întreruperea prematură a sarcinii nu este necesară dacă maladia este bine controlată cu terapia antineoplazică. Rezolvarea sarcinii trebuie efectuată la minim 2 săptămâni după chimioterapie.

Cele mai multe cazuri raportate se referă la utilizarea de bleomicină, carboplatină, taxani și alcaloizi vinca. Nou-născuții au demonstrat neutropenie, căderea părului și afectarea auzului din cauza utilizării cisplatinei în termen de trei săptămâni înainte de naștere. Etoposidul administrat în al treilea trimestru de sarcină a provocat pancitopaenia neonatală tranzitorie. A fost raportat un caz de ventriculomegalie la un nou-născut al unei mame tratate cu regim BEP. Nu există rapoarte privind utilizarea topotecanului la femeile gravide, iar datele referitoare la gemcitabină sunt foarte rare - se suspectează că are capacitatea de a inhiba creșterea intrauterină.

Terapiile vizate sunt contraindicate în sarcină. Nu există rapoarte privind utilizarea intravenoasă a bevacizumab la femeile gravide. Există doar câteva rapoarte despre aplicarea acestui anticorp în timpul sarcinii în tratamentul oftalmic, fără impact negativ asupra cursului sarcinii și asupra dezvoltării fătului.

9.7. CANCERUL MAMAR ȘI SARCINA

Sofroni Dumitru, Cucieru Cristina, Cucieru Valeriu

Cancerul mamar ocupă un loc de frunte în structura morbidității și mortalității oncologice la femeile din Republica Moldova și în aproape toate țările lumii.

Potrivit Registrului European, incidența cancerului de sân în structura bolilor oncologice la gravide ajunge la 42%.

În literatura de specialitate ***cancerul mamar asociat sarcinii*** (*Pregnancy associated breast cancer*) include 3 situații:

- cancer pe fond de sarcină - 60% cazuri;
- cancer pe fond de lactație - 27% cazuri
- cancer în post-partum (la lăuze până la 1 an) - 13% cazuri.

Conform P. Velentgas (1999) și A. Surbone (2002), cancerul de sân asociat cu sarcina, de regulă, este diagnosticat în stadiile avansate. La momentul stabilirii diagnosticului, 72-85% dintre paciente prezintă metastaze în ganglionii limfatici regionali și în 22-25% - metastaze la distanță. Această rată mare a formelor avansate sunt datorate:

- lipsa vigilenței oncologice adecvate în rândul medicilor obstetricieni-ginecologi;
- densitatea crescută a țesutului mamar pe fondul secreției crescute de estrogeni și progestine;
- examinarea incompletă (fără ecografie și biopsie) a femeilor însărcinate cu o formațiune suspectă în glanda mamară;

Cele menționate mai sus, duc la diagnosticarea tardivă a maladiei. Conform datelor literaturii de specialitate, termenul din momentul apariției primelor simptome până la inițierea tratamentului, constitui în medie 2-2,5 luni. Cu aproximativ 20 de ani în urmă aceste termen era în medie 8 luni. Apariția metodelor performante de diagnostic au dus la reducerea timpului până la inițierea tratamentului, un moment cheie în determinarea prognosticului maladiei.

La momentul stabilirii diagnosticului vârsta medie a gravidelor constituie 33-34 ani, iar termenul de gestație constituie în mediu 17-25 săptămîni. 95% din paciente au determinat de sinestătător apariția formațiunii. În 25% cazuri pacientele nu s-au adresat la medic.

Simptomele bolii la gravide sunt similare cu cele la neînsărcinate. Astfel, pot fi enumerate următoarele: formațiunea tumorală palpabilă, mărirea în dimensiuni a

sânului, semnul terenului, edemul pielii, hiperemia pielii, retracția mamelonului, necroza/distrucția tumorii, elimările sangvinolente din mamelon, ganglionii limfatici regionali măriți etc. (vezi figura 4).

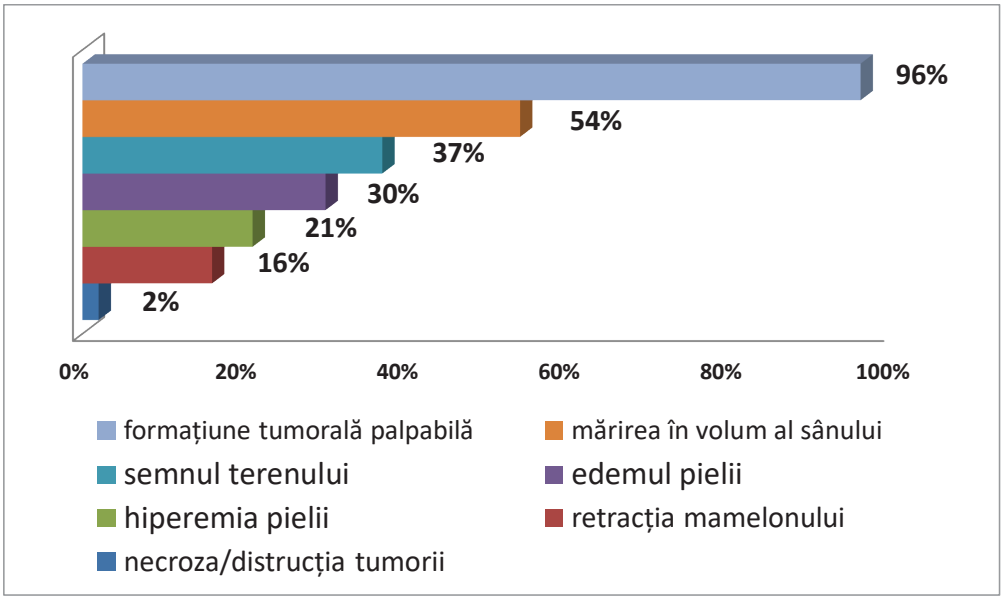


Fig. 4. *Simptomele cancerului mamar la gravide (rata în procente)*

Medicii de familie și ginecologii joacă un rol primordial în diagnosticul cancerului de sân asociat cu sarcina, deoarece inițierea tratamentului bolii în stadiile incipiente este însoțit de o rată de vindecare mai mare.

Examinarea clinică și ultrasonografia glandelor mamare sunt obligatorii la etapa primară de examinare, atunci când sânii sunt moi comparativ cu trimestrele ulterioare când ei capătă o indurație fiziologică ce îngreunează examinarea. Această examinare trebuie efectuată practic la fiecare consultație a specialistului. 80% din formațiunile mamare depistate în timpul sarcinii poartă un caracter benign.

La această etapă de dispensarizare au loc 28% de erori medicale. Sunt stabilite eronat diagnosticul de mastită, mastopatie fibro-chistică, galactocel. În jumătate de cazuri, este stabilit diagnosticul de mastită. Personalul medical din instituțiile primare întreprind măsuri fizioterapeutice de tratament, ceea ce potențează diseminarea procesului.

La orice apariție a unei suspecții de formațiune malignă a glandelor mamare, se va efectua USG glandelor mamare, urmată de îndreptare la medicul oncolog (*cito!*). Se vor efectua punctiile aspiratorii cu ac fin sau trepanbiopsia tumorii cu examinarea citomorfologică minuțioasă. În cazul formațiunilor de dimensiuni mici, aceste manipulații se vor efectua sub ghidaj ecografic.

Informativitea citologiei este de 92,%. Luând în considerație modificările hormonale fiziologice ce au loc în glandele mamare pe fundalul sarcinii, rata de rezultate fals-pozitive consituie conform datelor literaturii de la 1% până la 15%. Deaceea în majoritatea cazurilor se va recurge la trepanbiopsia tumorii, a cărei informativitate este de 95-100%.

Ultrasonografia glandelor mamare este metoda cea mai preferabilă de diagnostic imagistic la femeile însărcinate. Sensibilitatea acestei metode față de mamografie este mai înaltă, 92% versus 88%, datorită creșterii consistenței țesutului mamar în sarcină. Mamografia digitală cu protecție abdominală (scutul de plumb) se va efectua limitat, doar în situațiile strict necesare argumentate prin consilium medical.

Rezonanța magnetică a glandelor mamare este contraindicată, din cauza poziției forțate a gravidei timp îndenlungat și a contrastului (gadolinium) care pătrunde în placentă.

Valoarea metodelor de diagnostic în timpul sarcinii este prezentată în tabelul 6.

Tabel 6. Valoarea metodelor de diagnostic în timpul sarcinii

Metoda de diagnostic	**Trimestrul sarcinii**		
	I (1-13 săpt)	**II (14-27 săpt)**	**III (28-42 săpt)**
Inspecția	+	+	+
Palparea	+	+	+
USG gl.mamare	+	+	+
Mamografia	-	-	-
Puncția aspiratorie cu ac fin	-	-	-
Trepanbiopsia tumorii	+	+	+
RMN gl.mamare	-	-	-
CT gl.mamare	-	-	-

Caracteristicile morfologice ale cancerului mamar la pacientele gravide comparativ cu cele neînsărcinate nu a evidențiat o diferență vădită. Tipul histologic predominant este cel ductal invaziv, iar tipurile imunohistochimice se întîlnesc cu aceeași predominare (tip luminal A - 11-21%, tip luminal B - 24-49%, Her2pozitiv - 15-28%, tipul bazal sau triplu negativ - 21-28%). Se determină o tendință de creștere a tipului bazal și celui Her2-pozitiv la pacientele gravide. Frecvența mutației BRCA1 (3%) și BRCA2 (3%) la pacientele gravide este la fel ca la cele din populația generală.

Pentru aprecierea metastazelor la distanță se vor efectua următoarele metode de diagnostic imagistice:

- pentru metastazele pulmonare - Radiografia, Tomosinteza sau CT cutiei toracice;
- pentru metastazele hepatice - USG organelor interne, RMN abdomen fără contrast;
- pentru metastazele în creier - RMN creier fără contrast;
- pentru metastazele osoase - scintigrafia sistemului osos, CT coloanei vertebrale.

Metastazele în placentă sunt extrem de rare.

Până nu demult întreruperea sarcinii era considerată unica soluție în planificarea tratamentului ulterior la pacientele gravide diagnosticate cu cancer mamar. Însă conform ultimelor date, a fost demostrat faptul că întreruperea precoce a sarcinii nicidecum nu influențează prognosticul la aceste paciente.

Actualmente există metode de bază în soluționare a problemei medicale la gravide:

1. Naștere - apoi tratament. În astfel de situații mamele decedează în termen 14-52 luni după naștere.
2. Măsurile orientate spre salvarea mamei - mai ales în st.III și IV și trimestru I. Sunt constituite din avortul medicamentos și cel chirurgical (trimestru I), precum și provocarea nașterii premature / operația cezariană (trimestru II și III)
3. Tratamentul efectuat în sarcină - ultimii 30 ani.

Tratamentul chirurgical este metoda de elecție. Doar 40% din pacientele diagnosticate cu cancer mamar în timpul sarcinii sunt considerate primar operabile (stadiile I, IIA și IIB). Amînarea acestei metode în sarcină este la fel de periculoasă ca și la pacientele neînsărcinate. În cazurile formelor nodulare, pot fi efectuate atât mastectomiile radicale cât și operațiile organomenajante (rezecții sectorale asociate cu limfadenectomie regională). În cazul formelor difuze (ex. forma edem-inflamatorie), intervenția chirurgicală radicală la prima etapă este neargumentată. În astfel de cazuri se va recurge la tratamentul chimioterapic neoadjuvant dacă permit termenii de gestație. Sunt date contradictorii în literatură privind biopsia nodului santinelă din cauza injectării contrastului. Albastru de metilen este strict contraindicat pe cînd substanțele coloidale marcate radioactiv au contraindicații relative.

Radioterapia adjuvantă conform ghidurilor ESMO (2013) și NCCN (2014) se va efectua doar după naștere, din cauza pericolului major pentru făt. Astfel efectuarea

operațiilor organomenajante în primul trimestru de sarcină trebuie evitate, pe motivul imposibilității efectuării radioterapiei adjuvante în termen (6 luni de la intervenție).

Algoritmul de tratament combinat / complex elaborat de ESMO 2013 este expus în tab. 7.

Tabelul 7. Algoritmul de tratament al cancerului de sân asociat sarcinii

Termenul sarcinii	Tratamentul chirurgical	Tratamentul adjuvant	După naștere
I trimestru	Mastectomie radicală sau Rezecție sectorală asociat cu limfadenectomie regională	Chimioterapia adjuvantă în trimestrul II	± Radioterapie ± Hormonterapie
II trimestru / începutul trimestrului III	Mastectomie radicală sau Rezecție sectorală asociat cu limfadenectomie regională	± Chimioterapia adjuvantă	± Radioterapie ± Hormonterapie
Sfîrșitul trimestrului III	Mastectomie radicală sau Rezecție sectorală asociat cu limfadenectomie regională	± Chimioterapia adjuvantă	± Radioterapie ± Hormonterapie

Tratamentul sistemic

De primă intenție în schemele de tratament sunt incluse antraciclinele (doxorubicin, epirubicin), pe cînd terapia hormonală cu antiestrogeni (tamoxifen), inhibitori de aromatază (anastrazol), IGRH (goserelin) și terapia monoclonală antiHer2 (transtuzumab) este contraindicată până la naștere.

Lactația este contraindicată pe parcursul tratamentului. Din acest motiv este absolut necesară sistarea medicamentoasă a lactacției (ex. bromocriptină, cabergolină).

Recomandațiile tratamentului sistemic la pacientele gravide cu cancer mamar în dependență de termenul de gestație, conform ghidului ESMO - 2013 sunt expuse în tabelul de mai jos.

Tabelul 8. Tratamentul sistemic la pacientele gravide cu cancer mamar în dependență de termenul de gestație și subtipul molecular, în cazurile prezenței dorinței de apăstra sarcina cu naștere ulterioară, conform ghidului ESMO – 2013

Subtipul Cancerului mamar	**Trimestru**	**CGM stadiile I, II, III**	**CGM metastatic**
Hormonal dependent Tip Luminal A (ER+/PR > 20% / Her2-neg/ Ki67 < 20%)	I	Hormonterapia este contraindicată	
		Hormonterapia după rezolvarea sarcinii, monitorizare	Monitorizare până la trimestru II
	II		Chimioterapie cu antracicline
	III		Chimioterapie cu antracicline
Tip Luminal B (ER+/PR ≥ 20% / Her2-neg/ Ki67 > 20%)	I	Monitorizare până la trimestru II	Monitorizare până la trimestru II
	II	Chimioterapie cu antracicline	Chimioterapie cu antracicline
	III	Chimioterapie cu antracicline	Chimioterapie cu antracicline
Tip Luminal B / Her2 pozitiv (ER+/PR > 20% / Her2-poz/ Ki67 > 20%) (Her2-poz / ER − / PR −)	I	Terapia țintă anti-Her2 cu transtuzumab este contraindicată	
		Monitorizare până la trimestru II	Dacă este necesară chimioterapie și/sau terapia anti-Her2, atunci se discută privitor la avortul medicamentos
	II	Chimioterapie cu antracicline; cu taxani la necesitate; Transtuzumab după rezolvarea sarcinii	Chimioterapie cu antracicline; cu taxani la necesitate; Transtuzumab după rezolvarea sarcinii
	III	Chimioterapie până la 34 săpt., preferabil ca nașterea să fie în termen	
Triplu negativ (tipul bazal) ER− PR − HER2-neg	I	Monitorizare până la trimestru II	Dacă este necesară chimioterapie, atunci se discută privitor la avortul medicamentos
	II	Chimioterapie cu antracicline; cu taxani la necesitate;	Chimioterapie cu antracicline; cu taxani la necesitate;
	III	Chimioterapie până la 34 săpt, preferabil ca nașterea să fie în termen	

Supraviețuirea la 5 ani a pacientelor cu cancer în sarcină și a celor din populația generală practic este similară. Astfel sarcina nu trebuie să fie o barieră majoră pentru determinarea tacticii corecte de tratament în cazul pacientelor gravide diagnosticate cu cancer mamar. Terapia trebuie individualizată în fiecare caz aparte în concordanță cu protocoalele internaționale și consiliului medical multidisciplinar (oncolog, obstetrician-ginecolog, perinatolog, genetician, psiholog) și nu în ultimul rând cu preferințele pacientei.

Bibliografie

29. Amant F., Deckers S., Van Calsteren K. et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. Eur J Cancer. Vol.46(18), 2010, pag.3158-3168.
30. Amant F., Vandenbroucke T., Verheecke M. et al. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. The New England journal of medicine. Vol.373(19), 2015, pag. 1824-1834.
31. Amant F., Halaska M.J., Fumagalli M. et al. Gynecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines of a Second International Consensus Meeting. International Journal of Gynecologic Cancer. Vol.24, 2014, pag.394-403.
32. Andersson T.M., Johansson A.L., Fredriksson I, Lambe M. Cancer during pregnancy and the postpartum period: A population-based study. Cancer. Vol.121(12), 2015, pag.2072-2077.
33. Azim H.A., Kroman N., Paesmans M. et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. American Society of Clinical Oncology. Vol.31, 2013, pag.73-79.
34. Cardonick E.H., Gringlas M.B., Hunter K., Greenspan J. Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls. American Journal Obstet Gynecology. Vol.212(5), pag.1-8, 2015.
35. de Haan J., Vandecaveye V., Han S.N. et al. Difficulties with diagnosis of malignancies in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. Vol.33, 2016, pag.19-32.
36. Durrani S., Akbar S., Heena H. Breast Cancer During Pregnancy. Cureus. Vol.10(7), 2018, pag.65-72.
37. Han S., Verheecke M., Vandenbroucke T. et al. Management of gynecological cancers during pregnancy. Curr Oncol Rep.Vol.16, 2014, p.415.
38. Hecking T., Abramian A., Domröse C. et al. Individual management of cervical cancer in pregnancy. Arch Gynecol Obstet. Vol.293(5), 2016, pag.931–939.
39. Hepner A , Negrini D. et.al. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview. World journal of oncology. Vol.10(1), Feb 2019, pag.28-34.
40. Ilancheran A., Jeffrey Low. Fertility Preservation in Gynaecological Cancer. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. Vol. 26 (3), 2012, pag.291-424.

41. Ilancheran A., Jeffrey Low. Gynaecological cancer in pregnancy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. Vol. 26(3), 2012, pag.371-377.

42. Keyser E.A., Staat B.C., Fausett M.B., Shields A.D. Pregnancy-associated breast cancer. Rev Obstet Gynecol. Vol.5(2), 2012, pag.94–99.

43. Kim J., Turan V., Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Vol.101(4), 2016, pag.1364-1371.

44. Koren G., Carey N., Gagnon R. et al. Cancer chemotherapy and pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. Vol.35(3):, 2013, pag.263-278.

45. Morice P., Uzan C., Gouy S. et al. Malignancies in pregnancy. Gynaecological cancers in pregnancy. Lancet. Vol.379, 2012, pag.558–690.

46. Mukhopadhyay A, Shinde A, Naik R. Ovarian cysts and cancer in pregnancy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. Vol.33, 2016, pag.58-72.

47. Peccatori F.A., Azim H.A., Orecchia R. et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. Vol.24(6), 2013, pag.160-170.

48. Skrzypczyk-Ostaszewicz A., Rubach, M. Gynaecological cancers coexisting with pregnancy - a literature review. Contemporary oncology (Poznan, Poland), Vol.20(3), 2006, pag.193–198.

49. Upadya M., Saneesh P. Anaesthesia for non-obstetric surgery during pregnancy. Indian J Anaesth.Vol.60(4), 2016, pag.234-241.

50. Дашян Г.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю. Рак молочной железы и беременность. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов. Russia, 2015.

51. Новикова О.В., Новикова Е.Г., Авасова Ч.А., Мокина В.Д. Рак эндометрия на фоне беременности. I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». 19–21 мая 2016, Москва.

52. Пароконная А.А. Молодой возраст: рак, беременность, фертильность. Практическая Онкология, Vol.18 (№2), 2017, pag.206-211.

53. Пароконная А.А. Молодой возраст: рак, беременность, фертильность. Practical Oncology, Vol.18(2), 2017, pag.206-211.

54. Шириналиев Н.М., Андреева Н.Л. Злокачественные новообразования шейки матки, ассоциированные с беременностью. Meditsinskie novosti. Vol.12, 2016, pag.16-22.

9.8. CANCERUL OVARIAN

Rotaru Tudor

Istoricul – primele descrieri de cancer ovarian.

Cancerul nu este o boală modernă, cu certitudine există de mii de ani, deși astăzi este mult mai frecventă decât în trecut. Cea mai veche descriere a cancerelor umane se referă la opt cazuri de tumori mamare descrise în papirusul egiptean Edwin Smith (cca. 3000-1500 Î.Hr.), iar la mumiile egiptene au fost diagnosticate cancere ovariene și nazofarigiene. Câteva intervenții practicate în tumori erau în general amputațiile. Modalități mai moderne de abord chirurgical au fost descrise începând cu secolul XIX: de exemplu, în 1809 a fost excizată cu succes o tumoră ovariană de dimensiuni foarte mari.

Particularități epidemiologogeografice ale cancerului ovarian

Cancerul ovarian (CO) reprezintă unul dintre cele mai grave patologii actuale ginecologice. Ca frecvență pe plan internațional, el variază foarte mult între diferitele regiuni geografice și grupuri etnice. În Europa de Nord și Statele Unite ale Americii este o incidență ridicată, în timp ce în Japonia incidența este redusă și constituie doar aproximativ 3/100.000 locuitori. Global, mai mult de 225 000 femei sunt diagnosticate, în diferite stadii și aproape 140 000 decedează anual. Din numărul total de cazuri aproximativ 90-95% sunt carcinoame epiteliale ovariene care includ și tumorile borderline. Tumorilor ale celulelor germinative și ale stromei cordoanelor germinative le revin 5%.

Rata de diagnostic al pacientelor cu cancer ovarian a fost constantă în ultimii 20 de ani. Riscul de a dezvolta un cancer ovarian pe parcursul vieții pentru populația generală este 1.39% și cu risc de a deceda de 1.04%. În SUA (American Cancer Society) SAC în 2014 a estimat un diagnostic de cancer ovarian de 21.980 de cazuri noi și 14.270 de decese.

Conform datelor estimate de aceleași surse pe toată durata vieții riscul de a dezvolta cancer ovarian este 1/78, iar riscul de a deceda datorită bolii este de 1/100. [16 patol ovarului pag 287] Din punct de vedere a fatalității cancerul ovarian se plasează pe locul 5. La momentul stabilirii diagnosticului vârsta medie a pacientelor este aproximativ de 60 ani.

Datele Institutului Oncologic din Republica Moldova arată în anul 2018, 208 paciente au aflat că au cancer ovarian. În fiecare an cifra este tot mai mare. De exemplu, în anul 2015 diagnosticul era stabilit la 142 de femei. În anul 2016 – erau 173 de paciente noi depistate, iar în 2017 – 187 femei aflau despre faptul că au această formă agresivă de cancer.

Anatomia topografică a ovarelor, fiziologia și vascularizația.

Ovarele sunt asociate organelor pelviene și situate de fiecare parte a uterului, aproape de peretele pelvin lateral în spatele ligamentului larg. În timpul gravidității ele se deplasează, după care revin la poziția inițială. Sunt amplasate într-un spațiu denumit fosa ovariană care are dimensiuni de 4 cm x 3 cm x 2 cm., spațiu delimitat de vasele iliace externe, artera ombilicală și uretere. Ovarul are două extremități. Extremitatea tubară care este atașată la trompa uterină prin ligamentul infundibulo-pelvic și extremitatea uterină conectată la uter prin ligamentul ovarian. Fiecare ovar este atașat de-a lungul marginii anterioare până la cea posterioară a ligamentului larg, printr-un pliu dublu al peritoneului denumit mezovarium, care le stabilizează poziția. Polul median este legat de cornul uterin prin ligamentul ovarian (ligamentul uter-ovarian) ipsilateral, iar polul superior este legat de peretele pelvin lateral prin ligamentul infundibulo-pelvic (ligamentul suspensor).

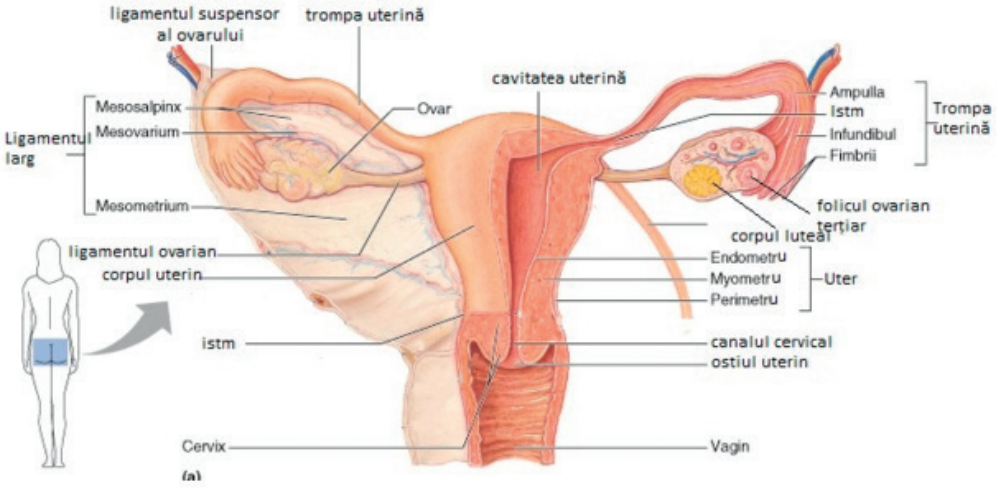


Fig. 1. *Anatomia organelor genitale feminine interne*

Ligamentul infundibul-pelvic conține principalele vase de sânge, artera și vena ovariană, care intră în hilul ovarian. Limita mezoovariană este dreaptă, orientată spre artera ombilicală, în timp ce limita liberă a ovarelor este convexă și orientată spre uter. Arcadele trompelor uterine peste ovar rulează în sus și în raport cu limita mezovariană, apoi se curbează la polul tubar și în cele din urmă trec în jos spre limită liberă și suprafața medială a ovarelor.

Ovarele la femeia adultă reprezintă structură solidă, ovoidale, de culoare gri-roz, cu mărimea și forma unei migdale. Au dimensiuni de aproximativ 3-5 cm x3cm, și o greutate de 5-8gr. Suprafața externă este de obicei netedă în perioada reproductivă

precoce, apoi devine din ce în ce mai neregulată ca urmare a ovulațiilor repetate. Există trei zone pe suprafața de secțiune imprecis definite: cortexul la exterior, medulara și hilul la interior. Sunt vizibile ca de obicei în cortexul și medulara ovariană, structurile foliculare așa cum sunt foliculii chistici, corpul galben și albicans care se află în diferite grade de dezvoltare. Ovarele ajung după menopauză la aproximativ jumătate până la un sfert din dimensiunile observate în perioada reproductivă. La menopauză ovarele au aspect exterior stafidit, giriform în timp ce altele sunt netede și uniforme.

Vascularizația ovarelor este prin artera uterină, ramură a aortei, își are traseul de-a lungul ligamentului infundibulo-pelvin și limita mezovariană a ovarului, unde anastomozează cu ramura ovariană a arterei uterine. Se desprind din această arcadă aproximativ zece ramuri arteriale care penetrează hilul ovarian, unde se ramifică și devin artere helicine. Arterele și arteriolele medulare formează la intersecția cortico-medulară un plex din care se desprind arteriolele corticale, drepte și mici, care penetrează radial cortexul ovarian, perpendicular pe suprafața ovarului.

Ramura corticală a arteriolelor se anastomozează de mai multe ori și formează seturi de arcade vasculare interconectate ce generează capilarele și alcătuiesc rețele dense în straturile tecale ale foliculilor ovarieni. Venele intraovariene însoțesc arterele și se varsă la stânga în vena renală stânga și respectiv în vena cavă inferioară pe dreapta.

Limfaticele ovarului provin predominant din straturile tecale ale foliculilor. Este lipsit de limfatice stratul celulelor granuloase ale foliculului matur, în timp ce corpul galben posedă o rețeă bogată de limfatice. Ele trec prin stroma ovariană și se unesc în trunchiuri mai mari care formează un plex la nivelul hilului. Părăsind plexul, trunchiurile limfatice diminuează ca număr și dimensiuni, și trec de-a lungul marginii libere a ligamentului infundibulo-pelvic, alături de venele ovariene. De acolo însoțesc vasele ovariene și se varsă în ganglionii limfatici paraaortici superiori, de la nivelul polului inferior al rinichiului.

Etiopatogeneza

Riscul de a dezvolta cancer ovarian pare a fi influențat de mai mulți factori și incidența acestei maladii este asociată cu factori genetici, de mediu și de reproducere.

Factori de risc ce pot favoriza apariția cancerului epitelial ovarian sunt: nuliparitatea, menarha prematură, menopauză târzie, rasă (femeile de culoare albă sunt mai mult expuse), vârsta înaintată, istoricul familial, istoricul personal ce indică cancerul de sân, colorectal.

Factorii genetici

Cel mai important rol poate fi considerat istoricul familial și incidența cancerului de sân sau ovarian în rândul membrilor familiei, determinând o anumită predispoziție genetică moștenită care se regăsește în 5-10% la pacientele diagnosticate cu cancer

ovarian. Dacă în populația generală riscul de a dezvolta cancer ovarian este de 1,6%, acesta crește la 4-5%, atunci când este afectată o rudă de gradul întâi, deci se triplează în rândul pacientelor cu antecedente oncologice la rudele de prim grad: soră, mamă, fiică.

Cancerul mamar/ovarian ereditar are o transmitere autosomal dominantă, care poate fi moștenită pe linia maternă sau paternă cu următoarele caracteristici:

- riscul de moștenire este de 50%
- atât bărbații cât și femeile pot moșteni și transmite boala autosomal dominantă cauzate de mutații ale genelor specifice (BRCA1 și BRCA2)
- aproximativ 3-13% din persoanele cu cancer ovarian au mutații BRCA sau sunt purtători ale genelor BRCA1 și BRCA2.

Aceste două gene supresoare de tumori codifică informația genetică pentru sinteza proteinelor BRCA1 și BRCA2 care interacționează cu proteinele de recombinare sau cu proteine reparatorii ale ADN-ului pentru a menține structura cromozomială intactă.

Nu prezintă mutații genetice aproximativ 90-95% dintre paciente, dar sunt cicluri ovulatorii întrerupte de-a lungul anilor. Transformările maligne se produc prin stimulare repetată a suprafeței epiteliale ovariene.

Nuliparitatea

Pacientele fără copii dezvoltă risc dublu de dezvoltare a cancerului ovarian, fiind o asociere cu perioade lungi de ovulații repetate la fel ca și cele cu infertilitate. Riscul de apariție a cancerului ovarian scade cu fiecare naștere naturală, stagnând la femeile cu peste 5 nașteri. O teorie interesantă în acest sens explică efectul protector și constă în faptul că nașterile repetate induc rejecția celulelor ovariene premaligne.

Menarha timpurie și menopauza întârziată

Un risc crescut de cancer ovarian prezintă, menarha timpurie și menopauza întârziată. Ovulațiile repetate fără pauze pot da naștere tumorilor ovariene maligne. Prin prevenirea ovulațiilor în acest context este alăptarea care prezintă un efect protector datorită prelungirii amenoreei. Administrarea contraceptivelor orale pe termen lung scade riscul de apariție al cancerului ovarian cu peste 50% și durata protecției față de procesul cancerogen durează până la 25 de ani de la ultima utilizare.

Rasă

Clasificarea rasială scoate în evidență o incidență mai crescută la femeile de culoare albă în toate rândurile etnice cu 30-40% față de cele de culoare neagră. Cauzele exacte ale discrepanțelor rasiale nu sunt cunoscute.

Vârsta

Odată cu înaintarea în vârstă riscul de a dezvolta cancer ovarian devine tot mai mare. La femeile tinere fiind întâlnit mai rar. Vârsta 50-65 de ani este vârful incidenței

și rata de creștere fiind mai redusă după aceasta. Sub 45 de ani prezența acestei malignități este relativ neobișnuită.

Endometrioza

Argumentele histologice și epidemiologice acumulate în ultimii ani sugerează că endometrioza ovariană poate da naștere tumorilor ovariene maligne în special de origine epitelială. Implanturile endometriozice pot fi asociate cu boala ovariană malignă. Endometrioza atipică prezintă activitate proliferativă intermediară între edometrioză tipică și carcinomul ovarian.

Dieta

Există o corelație între consumul de grăsimi animale, proteine, rație calorică și incidența crescută a cancerului ovarian. Un risc scăzut este dat de consumul de vegetale, carbohidrați, vitamina A,C și fibre.

Obezitatea

Adausul ponderal este asociat cu un risc crescut de a dezvolta mai multe tipuri de cancer inclusiv și cancerul ovarian epitelial. Obezitatea cu apariția neoplasmului ovarian a fost corelat la femeile în post-menopauză de grupul de lucru IARC. În alt studiu recent, creșterea indicelui de masă corporală conferă risc crescut de mortalitate prin cancer ovarian la femeile cu vârsta de peste 50 de ani.

Fumatul

Conform studiilor recente asocierea dintre fumatul țigărilor și cancerul ovarian au demonstrat o înaltă incidența doar la tumorile de tip mucinos.

Expunerea la azbest

Studiile au demonstrat o frecvență crescută a cancerului ovarian în cazul expunerii profesionale „familiale" la azbest. Asocierea riscului de cancer ovarian și expunerea la azbest a fost abordată de către grupul de lucru al Agenției Internaționale de Cercetare în Domeniul Cancerului (IARC) care a concluzionat că probele sunt suficiente pentru o asociere cauzală între expunerea profesională la azbest și cancerul ovarian.

Diabetul zaharat

Rezistența la insulină caracteristică DZ tip II coexistă în sindroamele clinice cu hiperestrogenie și hiperandrogenie, sugerând că ovarul ar putea fi sensibil la efectele insulinei. Factorii de creștere de tip insulinic (în special IGF – 1) au receptorii la nivelul ovarului și controlează activitatea celulară.

Patogeneza cancerului epitelial ovarian

Sunt cel puțin trei căi în geneza cancerului ovarian epitelial. Transformarea malignă a chisturilor ovariene benigne se explică prin acumularea alterărilor genetice produse de mutația genelor care controlează diviziunea celulară:- **EGFR și HER2/neu**

-exprimată în epiteliul de suprafață ovarian normal și supraexprimată în 35-70 % din cancerele ovariane.

- **KRAS** - a fost raportată la aproximativ 60 % din tumorile de limită ovariene, în aproape 70 % din tumorile de grad redus ovariene, și în 50 % din adenocarcinoamele mucinoase ovariene
- **Gena RB1-** genă supresoare de tumori. Inactivarea ei conduce la **progresia ciclului celular și tumorogeneză.**
- gena p53- genă supresoare de tumori codifică o fosfoproteină nucleară p53. Lipsa sau supraexprimarea este responasbilă de geneza cancerelor cu caracter invaziv provenind din tumorile bordeline.

A doua cale în geneza cancerului ovarian este determinată de mutația genelot implicate în replicarea și repararea ADN-lui. Mutațiile genelor BRCA1 și BRCA2 se caracterizează printr-un risc crescut de cancer de sân, cancer ovarian, și într-o măsură mai mică, în cancer pancreatic și melanom. 65-85% dintre tumorile ovariene ereditare (transmitere autosomal domonantă) sunt cauzate de o mutație germinală în genele *BRCA* .

A trea variantă poate fi și cea mai acceptată deoarece celulele epiteliale ovariene suportă schimbări esențiale la nivelul chisturilor corticale de incluziune.

Repararea ciclică a suprafeței ovariene cu perioade repetitive ovulatorii duce la cicluri celulare proliferative abundente. Un rol major în geneza carcinoamelor sunt mutațiile genei P53 ce dtermină promovarea tumorogenezei și rezistență la medicamente.

Stările precanceroase

Spre deosebire de alte boli maligne care implică tractul genital feminin, leziunile precursoare carcinoamelor ovariene nu sunt bine caracterizate și a condus în timp la un eșec în ceea ce privește dezvoltarea unor programe eficiente de screening. În elucidarea patogeniei carcinoamelor ovariene una din probleme o constituie faptul că este o boală heterogenă, formată din diferite tipuri de tumori, care au caracteristici clinico-patologice și comportament foarte diferit. Carcinogeneza ovariană tradițională este susținută că diferitele tumori sunt derivate din epiteliu (mezoteliu) de suprafață ovariană, care suferă modificări metaplazice ce conduc la dezvoltarea diferitelor tipuri de celule (seroase, endometrioide, cu celule clare, mucinoase și tranziționale) asemănătoare morfologic cu epiteliul trompelor uterine, epiteliul endometrial, epiteliul tractului gastro-intestinal, endocervical și vezicii urinare. Se susține faptul că tumorile seroase se dezvoltă din trompa uterină, tumorile endometrioide și tumorile cu celule clare se dezvoltă din țesutul endometrial care traversează trompa uterină și conduce la apariția endometriozei, iar tumorile mucinoase și tumorile Brenner se dezvoltă din epiteliul tranzițional situat la joncțiunea trompelor uterine cu peritoneul.

Formele histologice

Clasificarea tumorilor ovariene este complicată de existența unei game largi de tipuri și subtipuri morfologice, care la rândul lor cuprind mai multe varietăți ce pot prezenta suprapunerea diferitelor caracteristici histologice.

Formele morfologice ale tumorilor ovariene aprobate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă o versiune mai simplificată a tumorilor ovariene epiteliale cu trei tipuri histologice principale:

1. Tumori epiteliale

a. Tumori seroase

I. Chistadenom seros benign

II. Tumoră seroasă borderline: chistadenom seros cu proliferare epitelială și atipii nucleare, dar fără invazia stromală distructivă

III. Carcinom seros de grad scăzut

IV. Carcinom seros de grad înalt

1. Variantă cu celule tranziționale

b. Tumori mucinoase

I. Chistadenom mucinos benign

II. Tumoră mucinoasă borderline: chistadenom mucinos cu proliferare epitelială și atipii

nucleare, dar fără invazie stromală distructivă

III. Carcinom mucinos

c. Tumori endometriale

I. Chistadenom edometrial benign

II. Tumoră endometrială borderline cu proliferare epitelială și atipii nucleare, dar fără

invazia stromală distructivă

III. Carcinom endometrial

d. Tumori cu celule clare

I. Tumori benigne cu celule clare

II. Tumori borderline cu celule clare, cu proliferare epitelială și atipii nucleare, dar fără invazia stromală distructivă

III. Carcinom cu celule clare

e. Tumori Brenner

I. Tumoră Brenner bordeline

II. Tumoră Brenner malignă

f. Tumori seromucinoase

I. Tumoră seromucinoasă borderline

II. Carcinom seromucinos

g. Carcinom nediferențiat: o tumoră malignă care este prea slab diferențiată pentru a fi plasată în oricare alt grup (cele mai multe cazuri sunt considerate a fi carcinomul seros de grad înalt (high-grade seros carcinoma – HGSC)

h. Tumoră epitelială mixtă: tumori compuse (≥ 10%) din două sau mai multe dintre cele cinci tipuri majore de celule ale tumorilor epiteliale comune (tipurile trebuie specificate)

Căile de metastazare

Carcinomul ovarian diseminează predominant prin exfoliere (intraperitoneal), limfatică, retroperitoneală și diafragmatică, hematogenă și prin continuitate. Cancerul epiteliului ovarian metastazează predominant prin exfoliere. La examenele necroptice, metastazele sunt localizate cel mai frecvent peritoneal (90%).

O caracteristică unică a cancerului ovarian este faptul că metastazele acestuia nu infiltrează la nivelul organelor viscerale, existând doar la suprafața acestora. Omentul este unul dintre cele mai frecvente locuri unde poate metastaza neoplasmul ovarian. Propagarea transdiafragmatică interesarea plexurilor diafragmatice și explică un revărsat pleural, mai frecvent pe dreapta.

Diseminarea limfatică este principala modalitate de metastazare unde prin intermediul ductelor ce urmează vascularizația ovariană, prin intermediul ligamentului infundibulopelvic, terminându-se la nivelul ganglionilor limfatici paraaortici, în apropierea vascularizației renale. O altă cale merge lateral prin intermediul ligamentului larg și a parametrului către iliaca externă, obturatorie și lanțurile ganglionare hipogastrice.

Destul de rar se poate întâmpla ca celulele să disemineze prin intermediul ligamentului rotund către ganglionii inghinali. O modalitate atipică de răspândire a metastazelor este răspândirea hematogenă. Metastazele osoase și cerebrale se întâlnesc în un procent din cazuri, cele pulmonare în 5% iar cele hepatice parenchimatoase în 5-10%.

Clasificare TNM, Geneva 2017

Definirea tumorii primare (T)

Categorie T	Stadiu FIGO	CriteriiT
Tx		Tumora primară nu poate fi evaluată
To		Fără dovezi ale tumorii primare
T1	I	Tumoră limitată la ovare (unul sau ambele) sau la trompa uterină/trompele uterine
T1a	IA	Tumoră limitată la un ovar (capsulă intactă) sau la suprafața trompei uterine; fără celule maligne în lichidul de ascită sau în lichidul peritoneal obținut prin spălare
T1b	IB	Tumoră limitată la unul sau la ambele ovare (capsule intacte) sau la trompele uterine; fără tumoră pe suprafața ovarului sau a trompei uterine; fără celule maligne în lichidul de ascită sau în lichidul peritoneal obținut prin spălare
T1c	IC	Tumoră limitată la unul sau la ambele ovare ori trompe uterine cu oricare din următoarele:
T1c1	IC1	Împrăștiere chirurgicală
T1c2	IC2	Capsula ruptă înaintea operației sau tumora pe suprafața ovarului sau a trompei uterine
T1c3	IC3	Celule maligne în lichidul de ascită sau în lichidul peritoneal obținut prin spălare (lavaj)
T2	II	Tumoră care afectează unul sau ambele ovare ori trompele uterine, cu extensie pelviană sub marginea pelviană sau cancer peritoneal primar
T2a	IIA	Extenzie și/sau diseminare la nivelul uterului și/sau al trompei(lor) uterine și/sau al ovarelor
T2b	IIB	Extenzie și/sau diseminare la alte țesuturi pelviene
T3	III	Tumoră ce afectează unul sau ambele ovare ori trompele uterine sau cancer peritoneal primar, cu metastaze peritoneale în afara pelvisului confirmate microscopic și/sau metastaze în ganglionii limfatici retroperitoneali (pelvieni și/sau paraaortici)
T3a	IIIA2	Afectare peritoneală extrapelviană microscopică (deasupra marginii pelviene), cu sau fără ganglioni limfatici retroperitoneali pozitivi
T3b	IIIB	Metastaze peritoneale macroscopice în afara pelvisului, cu dimensiunea maximă ≤ 2 cm, cu sau fără metastaze în ganglionii limfatici retroperitoneali

T3c	IIIC	Metastaze peritoneale macroscopice în afara pelvisului, cu dimensiunea maximă >2 cm, cu sau fără metastaze în ganglionii limfatici retroperitoneali (este inclusă extensia tumorii la nivelul capsulei hepatice și splenice, fără afectarea parenchimatoasă a acestor organe)

Definirea ganglionilor limfatici regionali (N)

Categorie N	Stadiu FIGO	Criterii N
NX		Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
N0		Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
N0(i+)		Celule tumorale izolate în ganglionii limfatici regionali, ≤ 0,2 mm
N1	IIIA1	Doar ganglionii limfatici retroperitoneali pozitivi (confirmați histologic)
N1a	IIIA1i	Metastaze <10 mm în dimensiunea maximă
N1b	IIIA1ii	Metastaze >10 mm în dimensiunea maximă

Definirea metastazelor la distanță (M)

Categorie M	Stadiu FIGO	Criterii M
M0		Fără metastaze la distanță
M1	IV	Metastaze la distanță, incluzând efuziune pleurală cu citologie pozitivă; metastaze parenchimatoase heptaice sau splenice; metastaze la organele extraabdominale (inclusiv ganglionii limfatici inghinali și ganglionii limfatici din afara cavității abdominale); afectare transmurală a intestinului
M1a	IVA	Efuziune pleurală cu citologie pozitivă
M1b	IVB	Metastaze parenchimatoase hepatice sau splenice; metastaze la organele extraabdominale (inclusiv ganglionii limfatici inghinali și ganglionii limfatici din afara cavității abdominale); afectare transmurală a intestinului

Grupuri AJCC de stadiu prognostic

Când T este.....	Și N este....	Și M este....	Atunci stadiul este...
T1	N0	M0	I
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T1c	N0	M0	IC
T2	N0	M0	II
T2a	N0	M0	IIA
T2b	N0	M0	IIB
T1/T2	N1	M0	IIIA1
T3a	N0/N1	M0	IIIA2
T3b	N0/N1	M0	IIIB
T3c	N0/N1	M0	IIIC
Oricare T	Oricare N	M1	IV
Oricare T	Oricare N	M1a	IVA
Oricare T	Oricare N	M1b	IVB

Grad histologic (G)

G	Definirea G
GX	Gradul nu poate fi evaluat
GB	Tumoră borderlin
G1	Bine diferențiat
G2	Moderat diferențiat
G3	Slab diferențiat sau nediferențiat

Diagnosticul cancerului ovarian

Diagnosticul cancerului ovarian se bazează pe: examinarea clinică (examinarea generală, dereglările digestive, examinarea toracelui, examinarea abdomenului și a pelvisului), testele de laborator (antigenul tumoral CA-125, CA-19-9, CEA), examinarea imagistică (USG glandei mamare, cavității abdominale și a bazinului mic, TC abdomenului și a bazinului mic, RMN a abdomenului și a bazinului mic, limfografie, renthgenografia cutiei toracice, irigografie-scopie, cistografie), examenul endoscopic (laparoscopie cu biopsie, FCS cu biopsie, RRS cu biopsie, FEGDS cu biopsie)

Tabloul clinic

Cancerul ovarian este de multe ori descris drept un asasin ascuns, mut și tăcut datorită lipsei unei simptomatologii în stadiile incipiente, aceasta fiind evidentă doar în stadiile avansate.

Simptomatologia, de cele mai multe ori se întâmplă să fie prezentă chiar din primele stadii, dar frecvent cofundată cu evenimentele fiziologice feminine lunare. Sunt constante de multe ori dimensiuni ale circumferinței abdominale anormale, distensie abdominală, abdomen mărit în volum, urgențe urinare și dureri pelvine.

Fig. 2. *Abdomen mărit în volum din cauza formațiunii voluminoase ovariene*

Anamneza va evidenția anticedentele personale patologice: prima și ultima menarhă, fluxul și regularitatea ciclului menstrual, statusul menopauzal, numărul de sarcini, antecedente personale heredocolaterale. Femeile cu simptome pentru patologie ovariană trebuie evaluate prin intermediul examenului clinic, examinarea abdominală, pelvină și rectovaginală dar și palparea ganglionilor limfatici supaclaviculari și inghinali.

La examenul fizic se poate palpa frecvent o masă abdomino-pelvină sau pelvină, unde tumorile maligne prezintă consistență solidă, nodulară, fixă dar fără a găsi detalii patognomonice care să le distingă de cele benigne.

Examinarea rectovaginală este recomandată la toate pacientele cu tumori ovariene pentru aprecierea mobilității tumorii, consistența, examinarea spațiului recto-vaginal pentru excluderea implanturilor.

Prezența lichidului intraabdominal sugerează prezența unei ascite severe. Ascita prezentă este sinonimă cu posibilitatea existenței cirozei sau a altor anomalii maligne primare pecum cancerul gastric sau pancreatic.

În stadii avansate examinarea etajului superior al abdomenului relevă o masă centrală echivalentă cu infiltrarea

Fig. 3. *Poza unei paciente cu abdomen destins cauzat de ascită*

neoplazică a omentului mare. Auscultația toracelui este inclusă pentru depistarea efuziilor pleurale maligne.

Sindroamele paraneoplazice asociate cu maladiile ovariene includ: polinevrite, dermatomicozite, anemie hemolitică, coagulare intravasculară diseminată, acantoză sau sindronm nefrotic.

Metodele paraclinice

Teste de laborator

În ghidarea tratamentului ulterior, în cazul pacientelor aflate în diferite stadii ale cancerului ovarian se efectuiază testele de rutină biochimice și hemograma. Trombocitoza se prezintă la 20-25% din paciente, datorită prezenței celulelor ovariene maligne care eliberează cytokine, crescând concomitent producerea de plachete.

Hiponatriemia reprezintă un alt rezultat comun la care tumora eliberează o substanță asemănătoare vasopresinei, care cauzează un tablou clinic sugestiv ce poartă numele de sindrom imropriu al hormonului antidiuretic SIADH.

Markeri tumorali implicați în cancerul ovarian. **Markeri antigenici:** CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA(antigenul carcinoembrionar), AFP (alfa feto-proteina), TPA (antigenul polipeptidic tisular) **Markeri enzimatici:** Fosfataza alcalină (izoenzima Regan), LDH (lactat dehidrogenaza)

Markeri hormonali: HCG este în mod normal secretat de placentă; creşte în cursul sarcinii şi în tumori ovariene;β-HCG (hormonul gonadotropic corionic uman fractiunea β) - este folosit ca marker tumoral în tumorile cu celule germinative (embrionare) de ovar sau tumori testiculare.

hormonii androgeni (testosteronul) crescuţi mai ales în tumorile secretante de ovar; estrogenii - nivelul lor urinar creşte în tumorile asociate cu hiperestrogenism (tecom, tumoare de granuloasă).

Nivelurile serice de CA125 reflectă integral managementul cancerului epitelial ovarian. CA125 este o glicoproteină sintetizată de celulele epiteliului ovarian modificat, inducând prezența fie a unor tumori maligne fie a unora benigne. Marcherul tumoral CA125 este crescut la 90% dintre pacientele care prezintă tumori maligne nonmucinoase. Dozarea acestuia fără corelare cu investigațiile imagistice nu este suficientă pentru punerea unui diagnostic sau pentru excluderea cancerului ovarian epitelial la femeile aflate în premenopauză. Mai mult decât atât jumătate din pacientele cu cancer ovarian epitelial în stadiul I au un nivel normal al CA125. În contrast, niveluri ridicate pot fi asociate cu rezultate fals pozitive, inducând o varietate de anomalii benigne comune precum infecții sau inflamații pelvine, endometrioză, leiomioame, sarcină sau chiar menstruație. De unul singur acest antigen nu este suficient pentru stabilirea unui diagnostic.

Totuși, un nivel foarte crescut este sugestiv pentru cancerul ovarian epitelial și o valoare aflată la linia normalității este utilă pentru monitorizarea femeilor care au fost deja diagnosticate cu această boală.

În cazul tumorilor mucinoase, nivelurile serice ale marcherului tumoral de tipul CA19-9, antigenul carcinoembrionar – CEA, se dovedesc a fi indicatori mai informativi.

Testele imunohistochimice pot sugera sau pot susține un anumit diagnostic. Imunohistochimia trebuie să completeze și nu să substutuie informațiile reprezentate de contextul clinic sau aspectele morfologice obținute în colorațiile uzuale. Cele trei categorii principale de tumori ovariene, epiteliale, de cordoane sexual stromale și germinale, au caracteristici imunohistochimice distinctive, care pot fi folosite pentru a sugera sau confirma diagnosticul. Este un ajutor și în diagnosticul neoplasmelor slab diferențiate sau și a tumorilor metastatice care implică secundar ovarele.

Metodele instrumentale de diagnostic

Metodele radioimagistice

Ultrasonografia.

În stadiile incipiente pentru a diferenția tumorile benigne de cancerele ovariene se recurge la ultrasonografie transvaginală. Tumorile maligne în general sunt descrise ca fiind multiloculare, solide, ecogenice, de dimesiuni mari, prezintă septuri groase cu arii de noduli, local prezentând proiecții papilare și neovascularizație, toate aceste caracteristici fiind identificate cu ajutorul ecografiei Doppler. În cazurile pacientei aflate în stadii avansate, ultrasonografia își pierde din utilitate.

Radiografia

Pacientele suspectate de cancer ovarian sunt îndrumate către realizarea unei radiografii toracice pentru depistarea efuziilor pulmonare sau, mai rar, a metastazelor pulmonare. În condițiile existenței cancerului ovarian se recurge la irigografie pentru excluderea tumorilor colorectale.

CT

Examinarea CT reprezintă modalitatea preferată pentru stadializarea cancerului ovarian. În cazul pacientelor depistate în stadii avansate, rolul principal al CT-ului îl constituie planificarea tratamentului. Preoperator CT are rolul de a depista anomalii ale ficatului, anomalii retroperitoneale, ale omentului. CT nu poate depista anomaliile intraperitoneale mai mici de 1-2 cm și de aceea multe zone tumorale sunt depistate intrraoperator. Este greu de diferențiat o tumoră benignă de cea malignă cînd procesul tumoral este la nivel de bazinul mic.

Folosirea RMN-ului este excelentă pentru caracterizarea maselor anexiale.

Examinarea PET/CT - ului furnizează puține informații adiționale preoperator. Este utilă pentru evaluarea la distanță a bolii, dar nu și pentru diagnosticarea cancerului ovarian primar.

Laparocenteza

Laparocenteza are rolul ei de a stabili diagnosticul prezumtiv de cancer ovarian până la confirmarea chirugicală. Locul ei se găsește în cazurile în care masa tumorală ovariană este însoțită de ascită. Pentru ghidarea tratamentului puține paciente necesită o laparocenteză. Laparocenteza este necesară în momentul în care pacienta prezintă ascită fără masă tumorală pelvină.

Fig. 4. *Efectuarea laparocentezei unei bolnave cu cancer ovarian*

Metodele endoscopice

În stadiile avansate diagnosticul de cancer nu poate fi susținut fără confirmarea histologică, unde, rolul laparoscopiei este major și constă în obținerea de țesut tumoral pentru examinarea histopatologică. O confirmare morfologică a maladiei ovariene, este utilă pentru stadiile III și IV a cancerului ovarian, în luarea unor decizii de efectuare a tratamentului neoadjuvant, polichimioterapic. Stadializarea laparoscopică a devenit o practică de rutină actual în cancerele intra-abdominale (ficat, pancreas, gastric), unde pot fi prelevate biopsii ale organelor solide, ganglioni și leziuni sugestive de malignitate.

Pentru excluderea patologiei colorectale se aplică fibrorecto-sigmoido-colonoscopia, RRS cu biopsie și examinarea histopatologică, iar în scopul diferențierii cu patologia vezicii urinare este informativă cistoscopia cu biopsie.

Laparotomia de diagnostic.

Laparotomia de diagnostic în ultima decadă este din ce în ce mai puțin utilizată cedând în fața tehnicilor minim invazive. Cu toate aceste, există situații în care laparotomia de diagnostic este esențială stadializării și au un scop de a identifica leziunile ganglionare.

Diagnosticul diferențial

La femeia adultă diagnosticul diferențial se face cu: sarcina intrauterină; mola hidatiformă; sarcina ectopică; chisturi de ovar funcționale; fibroame uterine; chisturi asociate sarcinii; endometrioza; malformații uterine (uter dublu); rinichi ectopic; tumori intraperitoneale (de colon, rect, mezenter); tumori retroperitoneale; tumori

ale oaselor pelvine; patologia infecțioasă tubară; apendicita; abcese; flegmoane de ligament larg sau de fosa pelvina; chist hidatic intraperitoneal.

Intraoperator diagnosticul diferențial se bazează pe următoarele criterii:

Examen intraoperator	**Aspect benign**	**Aspect malign**
Tumoră bilaterală	rar	frecvent
Capsula intactă	frecvent	rar
Vegetații pe suprafață	rar	frecvent
Ader. În org vecine	rar	frecvent
Ascită	rar	obişnuit
Zone solide	rareori	frecvent
Implante peritoniale	rareori	frecvent
Zone cu hem. şi necr.	rareori	frecvent
Aspect chistic în totalitate	frecv.	rar
Vegetații intrachistice	rareori	foarte frecv.

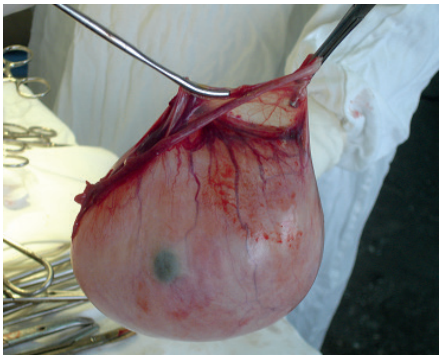


Fig. 5. *Aspectul macroscopic al unei formațiuni benigne*

Fig. 6. *Aspectul macroscopic al unei formațiuni maligne*

Fig. 7. *Aspectul macroscopic al chistului mucinos*

Fig. 8. *Aspectul intern al tumorii (component solid și lichid)*

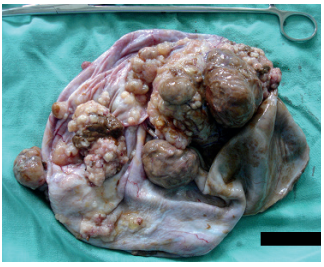


Fig. 7. *Aspectul intern al tumorii (concreșteri papilomatoase și formațiuni solide)*

Metodele de tratament

Managementul pacientei cu cancer ovarian este un proces complex care implică numeroși profesioniști și o varietate de funcțiuni interconectate. Tratamentul trebuie să aibă un impact pozitiv asupra pacientei, dar rezultatele tratamentului nu sunt totdeauna previzibile.

Chirurgul este membrul unei echipe pluridisciplinare cu care interacționează activ în stabilirea diagnosticului, practicarea tratamentului local al tumorilor solide și în cercetarea clinică.

Tratmentul cancerului ovarian include următoarele metode: metoda cirurgicală (histerectomia totală cu anexectomie bilaterală, rezecția infragastrică a omentului și limfadenectomie paraaortală și pelvină), metoda chimioterapică (preponderent polichimioterapia cu preparate de platină), metoda radioterapică (în caz de rezistență la polichimioterapie a recidivelor din bazinul mic)

Tratamentul chirurgical

Tratamentul în toate stadiile cancerului ovarian este chirurgical. Chirurgia citoreductivă reprezintă baza terapiei cancerului ovarian. Histerectomia totală extrafascială cu salpingooforectomia împreună cu disecția ganglionilor limfatici pelvini și paraaortici reprezintă procedura standard pentru stadializarea carcinoamelor ovariene. Chirurgia deși agresivă, nu este curativă pentru majoritatea pacientelor, datorită diseminării bolii în cavitatea abdominală.

Multiple studii demonstrează că rata de supraviețuire crește în cazul pacientelor cu cancer ovarian, dacă țesuturile tumorale restante abandonate în urma intervenției primare citoreducționale sunt mai mici de 2cm. Cele mai mari rate de supraviețuire au fost raportate în cazul lipsei totale a rezidurilor.

Intervenții laparoscopice se poate face în cazul pacientelor depistate în stadiul I al cancerului ovarian, dar și în scop diagnostic pacientelor din alte stadii. Avantajele laparoscopiei sunt recuperare rapidă și spitalizare scurtă, însă procedura prezintă limitări în ceea ce privește explorarea abdominală în cazul ganglionilor limfatici afectați din etajele inferioare.

Tratamentul chimioterapic

Scopul principal al tratamentelor cu agenți chimioterapici este de a preveni multiplicarea celulelor canceroase, invadarea și metastazarea, în final, distrugerea celulelor canceroase. Chimioterapia neoadjuvantă se referă la utilizarea chimioterapiei ca tratament inițial anterior celui loco regional la pacienții care chirurgia, radioterapia sau ambele sunt mai puțin sau incomplet eficace. Utilizarea ei este pentru a reduce extensia rezecției necesare și a obține controlul loco-regional al tumorii.

Administrarea chimioterapiei preoperator (3 cicluri), urmată de rezecția chirurgicală și chimioterapie postoperatorie reprezintă o conduită aplicabilă tumorilor local-avansate potențial rezecabile.

Chimioterapia adjuvantă este aplicată în cancerul ovarian după tratamentul loco-regional radical cu viză curativă. Scopul este eradicarea celulelor restante sau/și a micrometastazelor, pentru a reduce incidența recidivei locale și sistemice și a ameliora astfel supraviețuirea pacienților. Chimioterapia bazată pe platină reprezintă principala metoda de elecție terapeutică pentru tratarea sistemică a majorității tipurilor de cancere ovariene. Tumorile rezistente la platină care au componenta celulară de tip mucinos sau tip clar în prezent sunt studiate variante terapeutice alternative.

Irinotecan – 60 mg/m² i/v în 1,8,15 – a zi.

Cisplatin – 75 mg/ m² i/v I-a zi.

Cursul se repetă la 28 zile.

Oxaliplatin – 130 mg/ m² i/v I-a zi.

Capețitabin – 2000 mg/m² i/v în 1 - 14 – zile.

Cursul se repetă peste 21 zile.

În cazul femeilor cu cancer ovarian epitelial care necesită chimioterapie de prima linie regimul standart intravenos utilizează platina și agenți taxani. Deși se poate utiliza Cisplatinul și/sau Docetaxel, se preferă folosirea Carboplatinului și a Paclitaxelului. O schemă poate fi Carboplatina + Paclitaxel care este pe larg utilizată și administrată intravenos în cursul a 6 cicluri cu interval între ele de 3 săptămîni (21 zile).

TC

Paclitaxel – 175mg/m² i/v 3 ore cu premidicație

Carboplatin – AUC6 i/v

Cursul se repetă la 3 săptămâni.

DC

Doțetaxel – 75 mg/m² cu pre. și post. medicație

Cisplatin – 75 mg/ m² i/v I-a zi cu hidratare

Cursul se repetă la 3 săptămâni

CAP

Cisplatin – 75-50 mg/ m² cu hidratare

Doxorubicin - 50 mg/ m² i/v inget

Ciclofosfomicină – 500-600 mg/ m²

Cursul se repetă la 3 săptămâni

Tratamentul radioterapic

Radioterapia în cancerul ovarian, de regulă, este folosită ca metodă paliativă în caz de rezistenţă la polichimioterapie sau recidive în bazinul mic ce nu răspunde la tratamentul cu citostatice. Radioterapia poate fi folosită şi ca metodă de tratament simptomatic la pacientele incurabile cu cancer ovarian.

Tratamentul hormonal

Agenții hormonali care pot fi folosiți în tratamentul cancerului ovarian: Tamoxifen 40 mg zilnic; Anastrozol 1 mg zilnic; Letrozol 2,5 mg zilnic; Megestrol acetat 160 mg zilnic.

Imunoterapia (tipurile de tratament imunoterapic)

Imunoterapia presupune utilizarea unor agenți biologici care acționează asupra mecanismelor naturale de apărare ale organismului împotriva tumorii, și/sau substanțe implicate în diferențierea, proliferarea și activitatea celulelor imune. Gama de modalități utilizate în imunoterapia cancerului include citokine, terapii celulare, vaccinuri antitumorale, modulatori ai punctelor de control immune (checkpoints), anticorpi bi-specifici "conectori" (cunoscuți și ca bi-specific T cellengagers), anticorpi dual-specifici, molecule mici, virusuri oncolitice și adjuvanți imuni.

Preparatele imunoterapice de exemplu sunt: *Bevacizumab* aparține unei clase de inhibitori ai angiogenezei. *Olaparib* este cunoscut ca un PARP inhibitor (poli -ADP-riboz -polimerază).

Complicațiile cancerului ovarian

Complicațiile în cancerul ovarian, de regulă, survin în stadiile depășite III și IV unde în dependență de afectarea organelor adiacente se manifestă sub aspecte de constipații, ocluzie intestinală, urinări frecvente, hematurii. În unele cazuri la progresarea procesului malign pot surveni fistule atât vaginale cât și rectovaginale, vezicovaginale.

Rezultatele imediate și la distanță a tratamentului cancerului ovarian. Pronosticul

În urma parcurgerii tuturor stadiilor cancerului de epiteliu ovarian, rata supraviețuirii este de numai 45% mult scăzut comparativ cu cea a cancerului uterin (84%) sau a celui cervical (73%). În mare măsura rata supraviețuirii depinde de nivelul de metastazare, asociat stadiului FIGO. Factorii de prognostic favorabili pentru cancerul ovarian este vârsta tânără, evoluție pozitivă, alte tipuri celulare în afara de celule clare și mucinoase, tumori bine diferențiate, volum mic al tumorii în urma intervenției chirurgicale, absența ascitei, tumori reziduale mai mici în urma intervenției chirurgicale primare citoreducționale. Purtători ai mutației genei BRCA au un prognostic ușor mai favorabil, datorită sensibilității crescute la chimioterapia bazată pe platină, însă acesta nu este valabil pe termen lung.

Profilaxia primară, secundară și terțiară a cancerului ovarian

Prevenția primară are ca scop principal reducerea frecvenței cancerului ovarian prin identificarea și, eventual, suprimarea unor factori de risc, cum ar fi chisturile ovariene, incluzând stilul de viață, obiceiuri alimentare (consumul de alimente bogate în fibre , caroten și vitamine prezintă efect protector), factori de mediu, profesionali, hormonali și genetici (identificarea pacientelor ce prezintă un istoric familial – cancer de sân, colon). Prevenția secundară presupune identificarea și tratamentul unor leziuni

precanceroase cum ar fi formațiunile tumorale ovariene sau cancerele ovariene în stadii precoce, fără expresie clinică, a căror eradicare poate suprima evoluția spre neoplazie invazivă și metastazantă. În ciuda efortului depus, nu există certitudinea scăderii ratelor mortalității prin realizarea testelor la marcheri serologici, ultrasonografie, examinare pelvină.

Prevenția terțiară se poate aplica tumorilor invazive ale cancerului ovarian. Particular în oncologie pentru cancerul ovarian, prevenția terțiară include intervenția chirurgicală, dar și terapii adjuvante chimioterapice, cu scopul prelungirii intervalului liber de boală și eventual, a supraviețuirii.

Pentru pacientele asimptomatice singura recomandare în prevenirea cancerului ovarian este examinarea anuală a pelvisului care ocazional poate facilita diagnosticul de cancer.

În cazul pacientelor cu risc crescut de dezvoltare a cancerului ovarian singura modalitate de prevenire este cea chirurgicală prin ovarectomie (condiția ca ovarele să fie în normă) și exterparea trompelor uterine.

Tumorile cu potențial scăzut de malignizare (bordeline)

Dintre cancerele de epiteliu ovarian ele reprezintă aproximativ 10-15% și poartă numele de tumori borderline cu un management problematic. Se pot dezvolta la orice vârstă și nu sunt considerate ereditare. Media de vârstă în apariția acestor tumor fiind de 40 de ani, spre deosebire de carcinoamele ovariene invazive cu debut de 15 ani mai târziu.

Histologic aceste tumori au caracteristici cum ar fi: nucleu atipic, stratificarea epiteliului, formarea de proiecții microscopice papilare, pleomorfism celular sau activitate mitotică intensă și nu prezintă invazie stromală.

Clinic aceste tumori se prezintă în aceeași maneră ca și alte tumori ce aparțin ovarului. Pot fi prezente senzațiile de distensie la nivelul pelvisului, palpator masă tumorală care pot fi de la 1 cm până la 30 cm. Preopertaor aceste tumori nu prezintă ceva specific ultrasonografic și nici nivele serice CA-125 ca și alte tumori ovariene. Se recomandă utilizarea CT abdomino-pelvină în plan de a exclude ascita sau metastazarea în oment.

Tratamentul este bazat pe intervenție chirurgicală și planificarea operatorie variază în funcție de circumstanțe (vârsta, păstrării fertilității) iar pentru femeile aflate în postmenopauză se recurge la histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, rezecția omentului. Disecția ganglionilor paraaortici și pelvini sunt înlăturați în cazul prezenței adenopatiilor. Este recomandat tratamentul chimioterapic pacientelor cu stadii avansate ale bolii cu ganglioni metastazați și invazii peritoneale ca și pentru pacientele cu carcinoame epiteliale ovariene.

Pronosticul în evoluția acestei maladii depinde de mulți factori cum ar fi: stadiul, morfologia tumorii. Cele mai multe paciente aproximativ 80% sunt diagnosticate în stadiul I, 15% în stadiul II-III și numai 5% dintre paciente se află în stadiul IV.

Tumorile epiteliale ale ovarului constituie o varietate largă și pot fi: seroase, mucinoase, endometrioide, cu celule clare, seromucinoase și tranziționale. Din toate tumorile epiteliale 60% sunt benigne, urmate de maligne cu 35% și numai 5% tumori borderline.

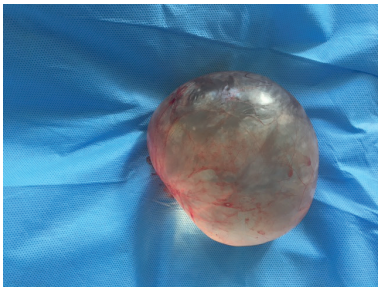


Fig. 7. *Aspectul exterior al chistului ovarian benign*

Diagnosticul se bazează pe examenul clinic (anamneza pacientei, examinarea ginecologică), laborator (biochimic, imunologic, citologic, histologic), imagistic (USG cavității abdominale și a bazinului mic, TC, RMN) și endoscopic (laparoscopie cu biopsi10, FCS, RRS, cistoscopie).

Tratamentul tumorilor benigne ale ovarelor în majoritatea cazurilor poate fi chirurgical, dar în unele chisturi simple poate fi utilizat și tratamentul medicamentos cu o evidență în evoluția formațiunii ovariene.

Bibliografie

1. AJCC Cancer Stagiung Manual, Eighth Edition. Editor-in- chief Mahul B.Amin, MD,FCAP; American Joint Committee on Cancer 2017. pag. 681-690
2. Barbara Hoffman, John Schorge, Joseph Schaffer, Lisa Halvorson, Caren Bradshaww, F. Gary Cunningham, Radu Vlădăreanu., Williams Ginecologie ediția a doua, editura Hipocrate, București, 2015, 1424 pag.
3. McPhail S., Johnson S., Greenberg D., Peake M., Rous B. Stage diagnosis and early mortality from cancer in England. Br J Cancer 2015; 112: S108- S115
4. Cristiana Simionescu, Nicolae Cernea, Claudiu Margaritescu, Raluca Ciurea, Alex Ștefan, Stefania Tudorache, Patologia Ovarului, Editura Medicală Universitară Craiova, 2016, 1107 pag.
5. Lucian Miron, Oncologia generală, Editura Gr.T.Popa UMF Iași, 2016, 469 pag.
6. Г.М.Савельевой. В.Г.Бреусенко. Гинекология. 2018, 432 стр.
7. M. Ștevaneț, Anatomia omului, Vol. II, Centrul Poligrafic Medicina 2008, pag. 303-305
8. Г. М. Савельева, В.Г.Бреусенко., Гинекология, - 4-е изд., перераб. И доп.-М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018, 432с.: ил
9. С.Ю Мооркрафта, Д.Каннингэма. Сопроводительная терапия в онкологии: практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медия. 2016. – 432 с
10. А.Д.Каприна, Ю.С.Мардынского. Терапевтическая радиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медия, 2018. 501-524 с.
11. А.Коннолли, А.Бриттон. Женское здоровье. Руководство для врачей первичного звена. М.-: МЕДпресс-информ.2019. 334-400 с.
12. Н.И.Переводчикова, В.А.Горвунова. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина. 2017. 258 -271 с.

13. Elsherif SB, Faria SC, Lall C, Iyer R, Bhosale PR. Ovarian cancer Genetics and Implications for Imaging and terapy. J.Comput Assist Tomogr. 2019, 43 (6): 835-845.

14. Doubeni CA., Doubeni AR., Myers AE. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. Am Fam Physician. 2016 Jun 1;93(11):937-44.

15. Moyer VA. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med. 2012;157(12):900–904.

16. Goh J, et al. Frontline treatment of epithelial ovarian cancer. Asia Pac J Clin Oncol. 2015;11(suppl 6):1–16.

9.9. CANCERUL TROMPELOR UTERINE

Rotaru Tudor

Particularități epidemiologogeografice ale cancerului trompelor uterine

Conform datelor actuale, cancerul trompelor uterine se întîlnește în aproximativ 1% din toate cazurile de cancer ale sistemului reproductiv la femei. Se înregistrează aproximativ 300 cazuri noi anual în lume. Afecțiunea se întîlnește, la femeile cu vârsta de 50-60 de ani, dar limita poate fi între 18 și 80 de ani. Este mai frecvent la femeile de rasă albă caucaziană, care au avut puțini copii sau nici unul.

Aproximativ 80-90% dintre cancerele tubare sunt tumori metastatice de la alte nivele. Tumorile metastatice sunt aproximativ de 10 ori mai frecvente ca cele primare. În cazul, în care este depistat precoce, cancerul trompelor uterine este adesea tratat cu succes. Rata de supraviețuire corelează cu stadiul și gradul de extindere a tumorii. Ea scade odată cu răspândirea cancerului. În baza datelor Societății Americane de Oncologie Clinică, în faza timpurie, când cancerul este limitat la mucoasa trompei uterine, rata de supraviețuire de 5 ani este de 95%. În cazul în care cancerul s-a extins la pereții trompei, rata de supraviețuire de 5 ani este de aproximativ 75%. Iar când s-a răspîndit în afara trompei uterine, rata de supraviețuire de 5 ani scade la 45%.

Etiopatogeneza

Deoarece cancerul de trompe uterine se întâlnește rar, factorii de risc sunt studiați mai puțin. Istoricul familial de cancer de trompe uterine sau cancer ovarian în rândul membrilor familiei poate crește riscul de a dezvolta cancer de trompe uterine.

Studiile au evidențiat legătura strînsă între cancerul trompei uterine și cancerul ovarian și se presupune că o parte din factorii de risc specifici cancerului ovarian pot fi incriminați și în dezvoltarea cancerului trompei uterine. Cu toate acestea, următorii factori vor crește riscul unei femei de a dezvolta cancer de trompe uterine.

Mutațiile genetice

Femeile care sunt purtătoare de anumite mutații genetice ar putea avea un risc mai mare de cancer la nivelul trompelor uterine. Mutațiile genei BRCA, în special BRCA1, care poartă un risc ridicat de cancer mamar, ovarian și de trompe uterine. S-a determinat că gena BRCA defectă este responsabilă de aproximativ 15%-16% din cazurile de cancer de trompe uterine.

Vârsta. Cancerul la nivelul trompelor uterine poate apărea la femeile de orice vârstă. Dar, cel mai des se întâlnește la femeile de rasă albă între 50 - 60 de ani, nulipare sau cu puțini copii. Cu toate acestea, cancerul trompelor uterine poate evolua și la femeile înainte de 40 de ani, în special, la cele care au mutații în gena BRCA1.

Infecția cronică. Salpingita cronică, inflamațiile cronice pelvine sau recurente sunt factori asociați în apariția cancerului trompelor uterine. Se raportează o rată de la 6% până la 54% la femeile ce au avut această patologie.

Nuliparitatea. Pacientele fără copii dezvoltă risc mai mare de apariție a cancerului trompelor uterine. Nuliparitatea și în consecință infertilitatea a fost raportată în 3%-59% cazuri.

Anatomia topografică a trompelor uterine, fiziologia și vascularizația

Trompele utrine, fiecare are în lungime 9-12 cm, se extind lateral de la cornurile uterine de aceeași parte spre polul medial al ovarelor, urcă de-a lungul marginii mezoovariene, arcuiește peste polul lateral al ovarului și se întoarce inferior pentru a se sfîrși aproape de marginea sa liberă. Fiecare trompă este alcatuită din 4 segmente care, pornind medial spre lateral sunt: intramurală, istmul, ampula și infundibulul. Ultimele 3 segmente (extrauterine) sunt atașate de mesosalpinx.

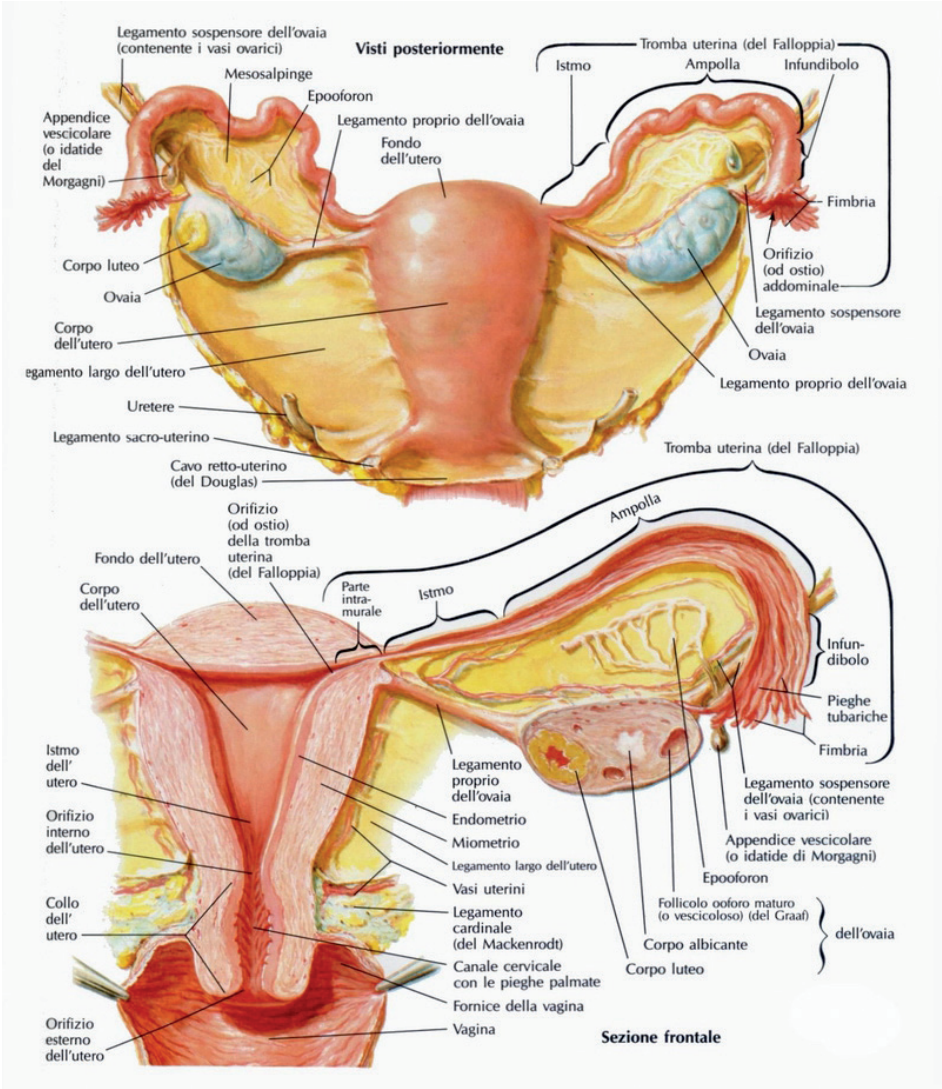


Fig. 1. *Anatomia organelor interne feminine*

Capătul lateral al tubului se deschide în cavitatea pelvină și este compus dintr-un număr variabil de extensii neregulate - fimbrii. Fimbriile sunt continuarea părții extinse a trompei - infundibulul, are aproximativ 1 cm în lungime și diametru. Infundibulul se continuă cu partea ampulară a trompei, care este îngustă și sinuoasă, reprezentând jumătate din lungimea trompelor uterine. Porțiunea ampulară se continuă cu istmul care are 2-3 cm în lungime. Istmul unește segmentul intramural cu trompa, are aproximativ 1 cm în lungime și intră în cavitatea endometrială prin adâncitura tubară a fundului uterin.

Trompele uterine au aprovizionare sangvină dublă care provine dintr-o rețea anastomotică din mezosalpinx, suplinită de o ramură a arterei uterine și una a arterei ovariene. Drenajul venos urmează același curs. Majoritatea vaselor limfatice eferente coboară în cadrul mesosalpinxului în spatele ovarului unde iau parte la formarea plexului subovarian. Deoarece limfa ce vine de la trompe, uter și ovare au sistem de drenaj comun, este posibilă răspîndirea retrogradă a tumorilor de la un organ la altul, în special dacă există o obstrucție a fluxului limfatic.

Formele histologice

Formele histologie ale tumorilor trompelor uterine sunt: adenocarcinomul (papilar, alveolopapilare, solide – alveolomedulare fără structură glandulară), tumori mixte mezodermale, sarcom, adenosarcom.

Căile de metastazare

Căile de metastazare se petrece pe următoarele căi: prin continuitate, limfatică, hematogenă.

Inițial tumora malignă este limitată la lumenul tubar, apoi penetrează seroasa și în continuare se extinde intraperitoneal afectând peritoneul parietal și visceral imitând un cancer ovarian. Pe calea limfatică spre ganglionii paraaortici și retroperitoneali iar metastazarea în ganglionii inghinali este posibilă prin anastamozele limfaticelor din treimea medie a trompei cu cele ale ligamentului rotund.

Metastazele la distanță de obicei sunt în plămâni, creier și rinichi.

Clasificare TNM, Geneva 2017

Carcinomul de trompe uterine este clasificat acum după același sistem de stadializare precum carcinomul ovarian și cel peritoneal primar.

Definirea tumorii primare (T)

Categorie T	Stadiu FIGO	Criterii T
Tx		Tumora primară nu poate fi evaluată
To		Fără dovezi ale tumorii primare
T1	I	Tumoră limitată la ovare (unul sau ambele) sau la trompa uterină/trompele uterine

T1a	IA	Tumoră limitată la un ovar (capsulă intactă) sau la suprafața trompei uterine; fără celule maligne în lichidul de ascită sau în lichidul peritoneal obținut prin spălare
T1b	IB	Tumoră limitată la unul sau la ambele ovare (capsule intacte) sau la trompele uterine; fără tumoră pe suprafața ovarului sau a trompei uterine; fără celule maligne în lichidul de ascită sau în lichidul peritoneal obținut prin spălare
T1c	IC	Tumoră limitată la unul sau la ambele ovare ori trompe uterine cu oricare din următoarele:
T1c1	IC1	Împrăștiere chirurgicală
T1c2	IC2	Capsula ruptă înaintea operației sau tumora pe suprafața ovarului sau a trompei uterine
T1c3	IC3	Celule maligne în lichidul de ascită sau în lichidul peritoneal obținut prin spălare
T2	II	Tumoră care afectează unul sau ambele ovare ori trompele uterine, cu extensie pelviană sub marginea pelviană sau cancer peritoneal primar
T2a	IIA	Extenzie și/sau diseminare la nivelul uterului și/sau al trompei(lor) uterine și/sau al ovarelor
T2b	IIB	Extenzie și/sau diseminare la alte țesuturi pelviene
T3	III	Tumoră ce afectează unul sau ambele ovare ori trompele uterine sau cancer peritoneal primar, cu metastaze peritoneale în afara pelvisului confirmate microscopic și/sau metastaze în ganglionii limfatici retroperitoneali (pelvieni și/sau paraaortici)
T3a	IIIA2	Afectare peritoneală extrapelviană microscopică (deasupra marginii pelviene), cu sau fără ganglioni limfatici retroperitoneali pozitivi
T3b	IIIB	Metastaze peritoneale macroscopice în afara pelvisului, cu dimensiunea maximă ≤ 2 cm, cu sau fără metastaze în ganglionii limfatici retroperitoneali
T3c	IIIC	Metastaze peritoneale macroscopice în afara pelvisului, cu dimensiunea maximă >2 cm, cu sau fără metastaze în ganglionii limfatici retroperitoneali (este inclusă extensia tumorii la nivelul capsulei hepatice și splenice, fără afectarea parenchimatoasă a acestor organe)

Definirea ganglionilor limfatici regionali (N)

Categorie N	Stadiu FIGO	Criterii N
NX		Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
N0		Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
N0(i+)		Celule tumorale izolate în ganglionii limfatici regionali, ≤ 0,2 mm
N1	IIIA1	Doar ganglionii limfatici retroperitoneali pozitivi (confirmați histologic)
N1a	IIIA1i	Metastaze <10 mm în dimensiunea maximă
N1b	IIIA1ii	Metastaze >10 mm în dimensiunea maximă

Definirea metastazelor la distanță (M)

Categorie M	Stadiu FIGO	Criterii M
M0		Fără metastaze la distanță
M1	IV	Metastaze la distanță, incluzând efuziune pleurală cu citologie pozitivă; metastaze parenchimatoase heptaice sau splenice; metastaze la organele extraabdominale (inclusiv ganglionii limfatici inghinali și ganglionii limfatici din afara cavității abdominale); afectare transmurală a intestinului
M1a	IVA	Efuziune pleurală cu citologie pozitivă
M1b	IVB	Metastaze parenchimatoase hepatice sau splenice; metastaze la organele extraabdominale (inclusiv ganglionii limfatici inghinali și ganglionii limfatici din afara cavității abdominale); afectare transmurală a intestinului

Grupuri AJCC de stadiu prognostic

Când T este.....	Și N este....	Și M este....	Atunci stadiul este...
T1	N0	M0	I
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T1c	N0	M0	IC
T2	N0	M0	II
T2a	N0	M0	IIA
T2b	N0	M0	IIB

T1/T2	N1	M0	IIIA1
T3a	N0/N1	M0	IIIA2
T3b	N0/N1	M0	IIIB
T3c	N0/N1	M0	IIIC
Oricare T	Oricare N	M1	IV
Oricare T	Oricare N	M1a	IVA
Oricare T	Oricare N	M1b	IVB

Grad histologic (G)

G	Definirea G
GX	Gradul nu poate fi evaluat
GB	Tumoră borderline
G1	Bine diferențiat
G2	Moderat diferențiat
G3	Slab diferențiat sau nediferențiat

Diagnosticul cancerului trompelor uterine

wDiagnosticul cancerului trompelor uterine se bazează pe: examinarea clinică (examinarea generală, tulburările digestive, examinarea toracelui, examinarea abdomenului și a pelvisului), testele de laborator (antigenul tumoral CA-125, CA-19-9, CEA), examinarea imagistică (USG cavității abdominale și a bazinului mic, TC abdomenului și a bazinului mic, RMN a abdomenului și a bazinului mic, limfografie, radiografia cutiei toracice, irigografie-scopie, cistografie), examenul endoscopic (laparoscopie cu biopsie, FCS cu biopsie, RRS cu biopsie)

Tabloul clinic

Tumorile trompelor uterine în majoritatea cazurilor sunt asimptomatice. Față de tumorile ovariene cancerul trompelor uterine se manifestă în stadiile incipiente ale bolii. Legătura dintre trompele uterine și cavitatea uterină permite maselor necrotice tumorale și sânge să fie eliminate prin canalul cervical în vagin. Semnul clinic principal este eliminările patologice din vagin. Ele pot fi sub formă: seroase, sero-purulente, sero-hemoragice. Cantitatea eliminărilor poate fi de la neînsemnate până la profuze. Al doilea semn după frecvență este

Fig. 2. *Formațiune tumorală a trompei uterine*

durerea, care apare în regiunea inferioară a abdomenului în deosebi pe partea afectată a trompei uterine. Următorul semn clinic frecvent întâlnit poate fi palparea unei mase tumorale anexiale pe dreapta sau pe stânga de 3 cm., și mai mare.

Aceste semne (sângerarea vaginală, durerea și palparea tumorii) sunt descrise sub triada Latzko și se întâlnesc în 10-15% de cazur. Dar diagnosticul cu certitudine este stabilit după explorarea chirurgicală.

Altele semne clinice pot fi senzație de presiune pe partea afectată, care pot fi cauzate de creșterea tumorii și a presiunii asupra pereților tubei uterine. Deseori masa tumorală pelvină se confundă cu o tumoră de ovar, fibrom uterin pediculat sau un piosalpinx.

În procesele avansate pot fi și alte simptome: senzație de balonare abdominală, mărirea în dimensiuni a abdomenului, ascită, dureri în timpul actului sexual (dispareunie), greață, inapetență, indigestie, astenie, modificarea tranzitului intestinal (constipație sau diaree), scădere nejustificată în greutate.

Diagnosticul preoperator poate fi stabilit până la 10% din paciente. Examenul ginecologic bimanual și tușeul rectal permite examinarea uterului, vaginului, ovarelor, trompelor uterine, vezica urinara și rectul pentru a verifica eventualele modificări neobișnuite.

Metodele paraclinice

Teste de laborator

În hemoleucogramă pacienta poate avea anemie cronică. Analiza biochimică a sângelui se efectuiază în vederea stabilirii funcţiei hepatice şi renale pentru aprecierea profilului general al pacientei şi tipului de terapie care poate fi suportat.

Testul Papanicolau, de multe ori se face paralel cu examenul vaginal și este folosit pentru diagnosticarea cancerului de col uterin, sau prin exfolierea celulară pot fi depistate celule maligne din afectarea altor organe ce reprezintă de la 10% până la 36% cazuri.

Examenul histopatologic efectuat dupa intervenție chirurgicală este cel mai precis tip de diagnostic al tumorii tubare.

Testarea markerului antigenic CA-125 este un marker tumoral, care poate fi găsit cu nivel ridicat la femeile cu cancer de trompe uterine (CA-125 < 35U/ml). CA-125 este util pentru diagnosticul, evaluarea răspunsului la tratament și detectarea reapariției tumorii în timpul supravegherii.

CA-125 nu este specific diagnosticului cancerului trompelor uterine, însă în mai mult de 80% dintre pacienți au nivelul seric sporit înainte de tratament cu stadiile avansate a procesului malign.

Metodele instrumentale de diagnostic

Metodele radioimagistice

Ultrasonografia (USG sau ecografia)

Ecografia transvaginală sau transabdominală este de multe ori primul test făcut dacă se suspectează prezența unei mase tumorale. Aspectul ecografic al trompelor uterine este nespecific, imitând alte boli pelvine cum ar fi abcesul tubo-ovarian, tumori ovariene sau sarcină ectopică.

Ecograma indică o masă chistică cu spații și noduli murali, o masă în formă alungită sau o masă multilobulară. În cadrul componentelor solide a fost raportat flux vascular scăzut. În plus, s-a demonstrat că examinarea ecografică transvaginală cu Doppler color poate detecta zone de neovascularizare în trompele uterine și, prin urmare, pot fi de ajutor in diagnosticul preoperator de cancer al trompelor uterine.

Ecografia Doppler tridimensională poate demonstra nereguli ale peretelui trompelor uterine, cum ar fi proeminențe papilare și pseudosept, și prezența anomaliilor vasculare (șunturi arterio-venoase, microanevrisme, lacuri tumorale, capete oarbe și ramificări dihotomice tipice ale vaselor tumorale maligne). Ecografia transabdominală poate determina prezența metastazelor în organele cavității abdominale și/sau a ascitei.

Radiografia cutiei toracice se efectuiază pentru a aprecia prezența metastazelor pulmonare. Radiografia abdominală pe gol, irigografia, urografia, pot da informaţii asupra relaţiilor de vecinătate ale tumorii tubare, gradul ei de extensie loco-regională sau evidenţierea metastazelor. ***Limfangiografia*** poate fi folosită pentru evaluarea bolnavelor cu cancer tubar, evidenţiind afectarea ganglionilor limfatici (pelvini, paraaortali).

Histerosalpingografia pune în evidență anomalia trompelor uterine. În cazurile de cancer tipice, radiografia arată o cavitate uterină constantă și imagini de hidrosalpinx, deseori bilateral, suspect din cauza aspectului lor polipoid, lacunar, cu pierdere de substanță și margini neregulate. Din cauza riscului de diseminare neoplazică, este recomandabil să se limiteze utilizarea histerosalpingografia.

Tomografia computerizata (CT). Leziunea poate avea aspectul unei mase mici, solide și lobulate. La CT leziunea are o intensitate egală cu cea a altor mase de țesut moale și poate fi puțin mai intensă ca a miometrului. CT-ul poate evidenţia noduli tumorali hepatici şi pulmonari, mase tumorale abdominale şi pelvine, invazia ganglionilor retroperitoneali, leziuni secundare cerebrale.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). Pe imaginile RMN unidimensionale, tumora este de obicei hipointensă; pe imaginile RMN bidimensionale, tumora este omogen hiperintensă. Pot fi detectate componente solide și chistice cu proiecții papilare, care pot avea o calitate foarte bună la administrarea de gadoliniu. Constatările asociate includ: ascita peritumorală, colecții de lichide intrauterine și hidrosalpinx. RMN pare să fie mai eficientă decât CT sau ecografie în detectarea infiltratelor tumorale ale

vezicii urinare, vaginului, pereților pelvieni laterali, planșeului pelvin și rectului. RMN - nu vizualizează calcificările, dar permite o perfectă delimitare anatomică, eventual întărită prin produse de contrast RMN.

PET / CT. O metodă nouă în depistarea cancerului este Tomografia cu Emisie de Pozitroni (PET). În acest test, glucoza radioactivă este administrată pentru a diagnostica focarele tumorale. Deoarece tumorile utilizează glucoza la o rată mai mare decât țesuturile normale, radioactivitatea va tinde să se concentreze în locul tumorii. Acest test poate fi de ajutor în depistarea colecțiilor mici de celule canceroase. Este chiar mai valoros atunci cand sunt combinate cu CT (PET / CT). PET poate ajuta la diagnosticarea cancerului atunci când s-a răspîndit, dar ele sunt scumpe și nu sunt întotdeauna la îndemîna pacientului.

Metodele endoscopice

Laparoscopia. Laparoscopia cu biopsia poate fi de folos în diagnosticul cancerului tubar, permițând mai ales diferențierea de cancerul ovarian. Efectuat în cazurile suspecte reprezintă o modalitate sigură care permite vizualizarea directă a tumorii și efectuarea biopsiei și/sau prelevarea de probe de lichid și lavaj peritoneal.

Histeroscopia. Histeroscopia cu biopsie poate aduce informaţii asupra cavităţii uterine, mai ales în contextul sângerărilor anormale din perioada adultă sau în postmenopauză. Biopsia per-histeroscopică şi examenul histopatologic al fragmentelor prelevate tranşeaza diagnosticul.

Un diagnostic intraoperator este greu de stabilit și care este aproximativ până la 50% din paciente, îndeosebi celor care aveau tumoare pelviană extinsă, manifestată printr-o masă tubo-ovariană. În aceste cazuri, de multe ori este imposibil de a determina originea tumorii la examenul histopatologic, fiind aproape întotdeauna clasificate de origine ovariană, deoarece cancerul ovarian este mai frecvent decat cancerul trompelor uterine.

FCS, RRS, Cistoscopia. Pentru excluderea patologiei colorectale se aplică fibrorecto-sigmoido-colonoscopia cu biopsie, RRS cu biopsie, iar în scopul diferențierii cu patologia vezicii urinare este informativă cistoscopia cu biopsie.

Laparotomia de diagnostic

Laparotomia diagnostică se impune în cazurile când procesul tumoral se află în stadii avansate, stadiul IV și imposibilitatea de a înlătura uterul cu anexele. O biopsie în urma laparotomiei este utilă în plan de a aplica metoda de tratament chimioterapică.

Diagnosticul diferențial

Deoarece este dificil să se diferențieze cancerul primar de trompe uterine de cancerul ovarian epitelial, pacienții cu cel puțin unul dintre următoarele criterii ar trebui să aibă diagnosticul de cancer de trompă uterină.

1. Tumora principală este în tub și provine din endosalpinx;
2. Histologic, modelul reproduce epiteliul mucoasei și adesea prezintă o imagine papilară;
3. Ovarele si endometrul sunt fie normale, fie conțin mai puține tumori decât trompele.

Metodele de tratament

Opțiunile de tratament al pacientelor diagnosticate cu cancer tubar depind de mai mulți factori inclusiv: stadiul procesului tumoral, precum și starea reproductivă și comorbiditățile pacientei.

Principalele tratamente pentru cancer al trompelor uterine sunt: intervenția chirurgicală, chimioterapia, terapia hormonală, imunoterapia, radioterapia. Cel mai des se aplică tratament combinat (operație + chimioterapie) sau complex (operație + chimioterapie + radioterapic + hormonal + imunoterapic) al cancerului trompelor uterine.

Tratament chirurgical

Principala metodă de tratament este intervenția chirurgicală pentru cancerul de trompe uterine. Procedurile chirurgicale se realizează atât cu scop curativ, aprecierea extinderii procesului malign sau în procesle avanste când este imposibil de efectuat volumul necesar se efectuează biopsia cu examinarea histopatologică.

Fig. 3. *Formațiune tumorală a trompei uterine*

Volumul intervenției chirurgicale constă în HTA (histerectomie totală cu anexectomie bilaterală) și RO (rezecția omentului).

Pentru femeile de vârsta fertilă unde procesul tumoral este într-un stadiu precoce, este posibil un tratament cu păstrarea uterului și a ovarelor.

În cazurile afectării unui organ vecin se recurge la înlăturarea sau rezecția lui. Tumorile pe partea stângă cu extindere în intestinul sigmoid și cu ocluzie intestinală se recurge la hemicolonectomie sau, la imposibilitatea de a efectua anastamoze, se recurge la colostomie.

Tratament chimioterapic

Chimioterapia adjuvantă cel mai des o polichimioterapie combinată de 2 sau mai multe medicamente administrate intravenos la fiecare 21 zile. Polichimioterapia este mai eficientă în tratamentul primar al cancerului tubar. De elecție sunt preparatele de platină (cisplatina sau carboplatina) și un taxan, precum paclitaxelul sau docetaxel. Administrarea preparatelor chimioterapeutice de exemplu carboplatina este în defavoarea cisplatinei, pentru că are mai puține efecte adverse și este la fel de eficace.

Reacțiile adverse includ: greață și vărsături, pierderea poftei de mâncare, pierderea parului, erupții cutanate. Majoritatea efectelor secundare dispar odată cu finisarea tratamentului.

În chimioterapia intraperitoneală, pe lângă paclitaxel administrat intravenos, se administrează cisplatina intraabdominal printr-un cateter. Chimioterapia intraperitoneală este eficace, dar efectele adverse sunt mult mai severe decât în chimioterapia intravenoasă.

Tratamentul radioterapic

Radioterapia, în general, nu este utilizată ca prim tratament pentru cancerul de trompele uterine sau cancerul ovarian. Se aplică în cazurile când recidivele din bazinul mic sunt rezistente la preparatele chimioterapeutice.

Tratamentul hormonal

Agenți hormonali sunt din ce mai des folosiți în tratamentul cancerului primar ale trompelor uterine. Epiteliul trompelor uterine suferă modificări la oscilațiile hormonale din timpul ciclului menstrual. Embriologic și histologic epiteliul trompelor uterine este derivat din aceeași sursă ca epiteliului endometrial.

Agoniștii LHRH (uneori numiți agoniști GnRH) opresc producția de estrogen a ovarelor. Exemple de agoniști LHRH sunt Goserelin și Leuprolida. Aceste medicamente sunt injectate la fiecare 1-3 luni. Efectele secundare pot fi bufeurile și uscăciunea vaginală. Durata lungă de administrare (ani), a acestor medicamente pot demineraliza oasele (poate apărea osteoporoză).

Tamoxifenul acționează ca un anti-estrogen în multe țesuturi din organism. Scopul terapiei cu tamoxifen este de a reține orice estrogeni care circulă în corpul femeii și care stimulează creșterea celulelor canceroase. Activitatea antiestrogenică poate duce la bufeurile și uscăciune vaginală, dar și demineralizare osoasă.

Inhibitorii de aromatază sunt medicamente care blochează aromataza, care transformă alți hormoni steroizi în estrogeni. Ei nu opresc producerea de estrogen a ovarelor, astfel încât acestea sunt utile doar pentru a scădea nivelul de estrogen. Acestea includ Letrozol, Anastrozol și Exemestan și sunt administrate oral o dată pe zi. Reacțiile adverse sunt: bufeuri, dureri articulare și musculare, osteoporoză cu posibile fracturi patologice.

Imunoterapia cancerului trompelor uterine

Imunoterapia este o utilizare a unor agenți biologici care acționează asupra mecanismelor naturale de apărare a organismului împotriva tumorii, și/sau substanțe implicate în diferențierea, proliferarea și activitatea celulelor imune.

Bevacizumab aparține unei clase de inhibitori ai angiogenezei. Acest medicament se leagă de o substanță numită VEGF care identifică vasele de sânge în formare. Acest lucru poate încetini sau opri creșterea tumorii. Acest medicament este administrat sub formă de perfuzie la fiecare 21 zile.

Olaparib este cunoscut ca un PARP inhibitor (poli -ADP- riboz -polimerază). Enzimele PARP sunt implicate într-una din căile de repararea ADN-ului celulelor deteriorate. Genele BRCA (BRCA1 și BRCA2) sunt, de asemenea, implicate într-o altă cale naturală de reparare a ADN-ului, iar mutațiile acestei gene pot bloca această cale. Prin blocarea căii PARP, într-o celulă care are deja gena BRCA nefuncțională pentru a repara ADN-ul deteriorat; are loc autorepararea deficitară, ceea ce de multe ori duce la moartea a acestor celule. Olaparib se utilizează în tratamentul cancerului epitelial avansat cu mutații ale genelor BRCA. Se administrează pe cale orală, de două ori pe zi.

Tratamentul combinat: chirurgical+citostatic

Tratamentul chirurgical (HTA+RO) radical crește rata de răspuns la chimioterapie și de supraviețuire.

Chimioterapia este de obicei o procedură adjuvantă în cancerul trompelor uterine. Ea este o opțiune terapeutică atât pentru cazurile la care s-a efectuat o chirurgie radicală, cât și pentru operații paliative. În prezent sunt folosite o mare varietate de scheme chimioterapeutice de linia I și linia a II - a în funcție de răspunsul tumorii la tratament.

Cel mai utilizat regim de prima linie poate fi Carboplatin (300-350mg/m2), Ciclofosfamida (500-750mg/m2) în 6 serii cu interval de 21 zile.

Complicațiile cancerului trompelor uterine

În stadiile avansate complicațiile pot apărea din cauza implicarii structurilor adiacente. Tumorile pe partea stângă pot afecta colonul, cu dereglări în evacuarea conținutului intestinal. Ascita, lichidul liber în cavitatea abdominală la fel este o manifestare în stadiile avansate ale cancerului trompelor uterine.

Pronosticul

Pronosticul global în cancerul de trompe uterine este destul de sumbru, rata medie de supraviețuire la 5 ani a tuturor stadiilor de cancer variază între 14% - 57%.

Factorii de pronostic: volumul rezidual după operație inițială, gradul histologic, diferențierea tumorii, stadiul tumorii la momentul diagnosticului.

Alți factori de pronostic: vârsta înaintată, bilateralitatea, citologie peritoneală pozitivă, expresia genei BRCA, alterarea genei p53 și creșterea preterapeutică a nivelului de CA-125.

În dependență de stadiu, rata de supravețuire de 5 ani pentru I, II, III și IV stadiu a fost 73%, 62%, 44% și respectiv 22%.

Profilaxia cancerului trompelor uterine

Deși nu există o modalitate dovedită de a preveni cancerul, este posibil de a reduce riscul.

Cercetările au arătat că anumiți factori pot reduce riscul unei femei de a dezvolta cancerul trompelor uterine: anticonceptionale, alăptarea, sarcina, salpingo-ovarectomie, istoricul familial.

Dacă există un istoric familial de cancer al trompelor uterine sau dacă există o afecțiune care vă pune un risc mai mare, se recomandă consultarea unui consilier genetic.

Tumorile benigne ale trompelor uterine, diagnosticul și tratamentul.

Din tumorile benigne ale trompelor uterine putem evidenția: papilom, cistadenom, adenofibrom, cistadenofibrom, chist endometrioid, leiomiom, tumoră adenomatoidă, teratom matur,

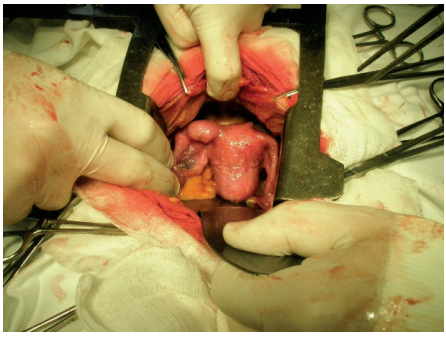


Fig. 4. *Fibrom tubar*

Diagnosticul tumorilor benigne ale trompelor uterine se bazează pe: examinarea clinică (examinarea pelvisului), testele de laborator (antigenul tumoral CA-125, CA-19-9, CEA), examinarea imagistică (USG bazinului mic, TC bazinului mic, RMN bazinului mic), examenul endoscopic (laparoscopie cu biopsie).

Principala metodă de tratament al tumorilor benigne este intervenția chirurgicală cu variantele posibile: histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, tubectomie pe partea afectată sau anexectomia pe stânga sau dreapta. La alegerea volumului intervenției chirurgicale se ia în calcul vârsta pacientei.

Bibliografie

1. Lucian Miron, Oncologia generală, Editura Gr.T.Popa UMF Iași, 2016, 469 pag.
2. Г.М.Савельевой, В.Г.Бреусенко. Гинекология. 2018, 432 стр.
3. Mircea Efrim,Vasile Andrieș, Dorin Bratu., Anatomia omului, Chișinău 2007, pag 356-357
4. Г. М. Савельева, В.Г.Бреусенко., Гинекология, - 4-е изд., перераб. И доп.-М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018, 432с.: ил
5. С.Ю Мооркрафта, Д.Каннингэма, Сопроводительная терапия в онкологии: практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медия. 2016. – 432 с
6. А.Д.Каприна, Ю.С.Мардынского. Терапевтическая радиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медия, 2018. 501-524 с.
7. Cristiana Simionescu, Nicolae Cernea, Claudiu Margaritescu, Claudia Georgescu. Patologia corpului uterin. Editura Medicală Universitară Craiova, 2012, 892 pag.
8. AJCC Cancer Stagiung Manual, Eighth Edition. Editor-in- chief Mahul B.Amin, MD,FCAP; American Joint Committee on Cancer 2017. pag. 681-690

9. Н.И.Переводчикова, В.А.Горвунова. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина. 2017. 258 -271 с
10. Barbara Hoffman, John Schorge, Joseph Schaffer, Lisa Halvorson, Caren Bradshaww, F. Gary Cunningham, Radu Vlădăreanu., Williams Ginecologie ediția a doua, editura Hipocrate, București, 2015, 1424 pag.
11. Kyo S, Ishikawa N, Nakamura K, Nakayama K. The fallopian tube as origin of ovarian cancer: Change of diagnostic and preventive strategies. Cancer Med. 2019, 25.
12. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P. et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. Arch Gynecol Obstet 2016; 293: 695–700.
13. Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I. The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. Arch Gynecol Obstet 2014; 290: 839–842.
14. Zhang S, Dolgalev I, Zhang T, Ran H, Levine DA, Neel BG. Both fallopian tube and ovarian surface epithelium are cells-of-origin for high-grade serous ovarian carcinoma. Nat Commun. 2019 Nov 26;10
15. M. Ștevaneț, Anatomia omului, Vol. II, Centrul Poligrafic Medicina 2008, pag. 303-305

9.10. CANCERUL VAGINULUI

Rotaru Tudor

Particularități epidemiologogeografice ale cancerului vaginal

Dintre toate cancerele ginecologice carcinomul primitiv vaginal este rar și constituie 2-3%. (Național Cancer Institute 2019). Conform Federației Internaționale a Ginecologilor și Obstetricienilor (FIGO) sunt impuse criterii de stadializare unde, leziunea vaginală care invadează colul sau vaginul, este considerată cancer cervical sau vulvar. Prin aceasta putem explica și incidența scăzută a carcinomului primitiv vaginal unde sunt aplicate criterii stricte de diagnostic.

Cancerul vaginal crește cu vârsta, când frecvența este mai înaltă printre femeile de peste 70 de ani iar virsta medie la care se confirmă diagnosticul este de 60 de ani.

Etiopatogeneza

Cauzele cancerului vaginal nu sunt bine cunoscute, dar există câțiva factori ce sporesc riscul apariției acestei maladii.

Vârsta înaintată

Riscul de cancer vaginal crește cu vârsta, majoritatea cancerelor fiind diagnosticate după 60 de ani.

Prezenţa neoplaziei intraepiteliale vaginale care este cauzată de infecţia cu transmitere sexuală HPV. Virusul HPV, îndeosebi tip 16 și 18 cu risc crescut oncogenic cauzează cancer de col uterin, vaginal şi vulvar. Virusul HPV este cea mai frecventă infecţie cu transmitere sexuală.

Expunerea la dietilstilbestrol. Pericolul planează asupra femeilor ale căror mame au administrat un hormon numit dietilstilbestrol în primele luni de sarcină. Între 1938 şi 1971, medicii au prescris de multe ori acest medicament femeilor gravide pentru a preveni avortul spontan şi alte probleme. Din 1971 preparatul dietilstilbestrol a fost exclus din uz.

Parteneri sexuali multipli. Pacientele cu 5 sau mai mulți parteneri sexuali.

Vârsta scăzută la începerea vieţii sexuale.

Fumatul.

Infecţia cu HIV.

Factorii genetici. Sunt descrise mutații ale câtorva gene: HLA-G, SLC10A2, MYLK2, MAPK8IP1

Anatomia vaginului, fiziologia și vascularizația

Vaginul este un pasaj de trecere între uter - organ sexual aflat în interiorul corpului femeii - și exteriorul corpului femeii.

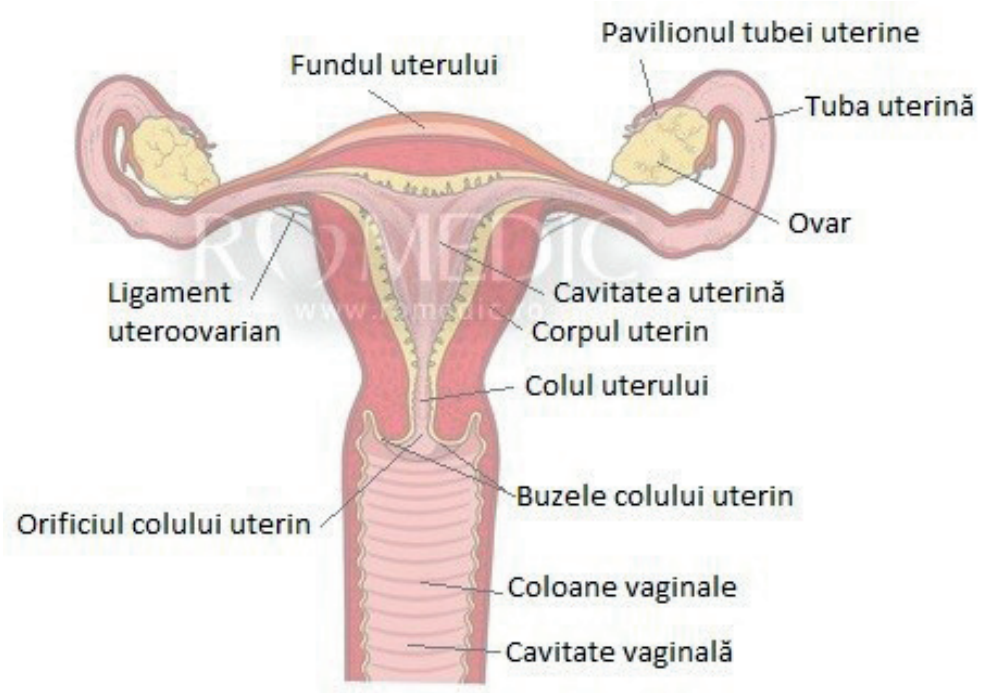


Fig. 1. *Anatomia organelor genitale feminine interne (vaginul)*

La formarea vaginului contribuie canalele Müller și sinusul uro-genital. Terminațiile caudale în timpul dezvoltării embrionare ale canalelor mulleriene fuzionează și formează canalul utero-vaginal și este mărginit de epiteliu columnar. Celulele scuamoase migrând de-a lungul canalului uterovaginal înlocuiesc epiteliul columnar original și se stratifică.

Vaginul se maturizează și se îngroașă, unde sub epiteliu se găsesc stratul muscular și adventicial. La femeile care nu au avut contact sexual vaginal, intrarea în vagin poate fi parțial acoperită de himen.

Normal, un vagin sanatos este, în acelasi timp, și curat, datorită prezenței a bacteriilor specifice care sunt responsabile de mediul acid protector. Vaginul are un sistem propriu de curațare unde mucozitățile nu stagnează ci sunt eliminate spontan spre exterior.

Vaginul este format din trei straturi: extern (format din țesut conjuntiv cu puține fibre musculare), median (format din două straturi musculare netede, largi, longitudinal extern și circular intern), intern (format din mucoase, care este un epiteliu pavimentos stratificat, nekeratinizat, lipsit de glande).

Structura histologică a epiteliului vaginului este format din: stratul cilindric sau bazal-format dintr-un singur rând de celule, stratul parabazal (spinos profund)-cuprinde 3-5 rânduri de celule, stratul intermediar (spinos extern) format din 8-12 rânduri de celule, stratul superficial precornos format din 2-3 rânduri de celule, stratul cornos este format din celule mari, poligonale.

Vascularizarea vaginului este primar din ramurile arterei iliace interne care include artera uterină, vaginală, rectală mijlocie și rușinoasă internă.

Sistemul limfatic al vaginului formează anastamoze extensive, complexe și variabile. Orice parte a vaginului poate drena în orice ganglion situat pelvian, inghinal sau în regiunea ano-rectală.

De regulă ganglionii limfatici iliaci externi, interni sau comuni sunt locul primar de invazie a celulelor canceroase. Drenarea poate fi și în ganglionii gluteali inferiori, presacrați, perirectali în caz de afectare posterioară a vaginului iar afectarea treimei distale drenarea se petrece în ganglionii inghinali superficiali și profunzi.

Stările precanceroase

Leziunile precanceroase ale vaginului sunt asemănătoare cu cele ale vulvei și ale colului uterin, dar mai puțin frecvente. Termenul folosit este de VAIN (vaginal intrepitelial neoplasia) ce include: VAIN – I (displazie ușoară), VAIN – II (displazie moderată), VAIN – III (displazie severă până la carcinom în situ).

Formele histologice ale tumorilor maligne

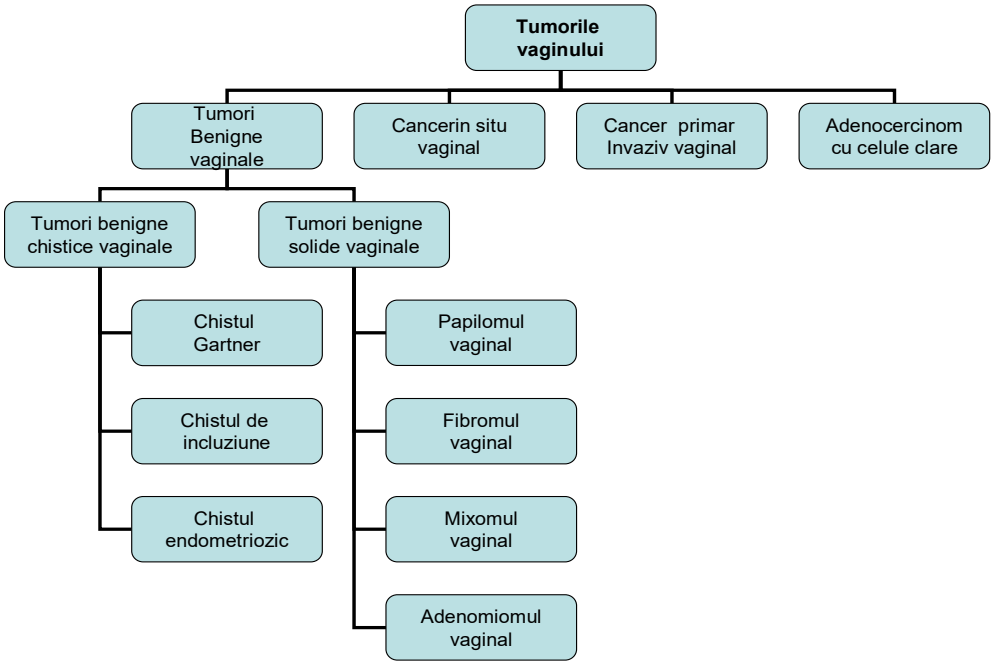
De regulă cel mai frecvent este carcinomul scuamos (pavimentos) și se întâlnește în 70-80%, urmat de adenocarcinom, carcinom verucos, adenocarcinom cu celule

clare, rabdomiosarcomul embrionar, tumoră de sinus endodermal, leiomiosarcomul, carcinosarcomul (tumoră mixtă mulleriană), melanomul.

Căile de metastazare

Diseminarea limfatică și extensia locală sunt căile obișnuite de invazie. Cea hematogenă este mai puțin frecventă și drenajul venos constă în venele uterine, rușinoase și rectale care drenează în vena iliacă internă.

Clasificarea tumorilor vaginului



Clasificare TNM, Geneva 2017

Clasificarea și stadializarea cancerului vaginal se efectuaiază similar a cancerului cervical cu complectarea clinică (examinarea fizică, cistouretroscopia, proctosigmoidoscopia, radiografiei cutiei toracice)

Definirea tumorii primare

Categorie T	Stadiu FIGO	CriteriiT
Tx		Tumora primară nu poate fi evaluată
To		Nu există dovezi ale tumorii primare
T1	I	Tumoră limitată la vagin
T1a	I	Tumoră limitată la vagin, cu dimensiune ≤ 2,0 cm

T1b	I	Tumoră limitată la vagin, cu dimensiune >2,0 cm
T2	II	Tumora invadează țesuturile paravaginale, fără a ajunge la peretele pelvian lateral
T2a	II	Tumora invadează țesuturile paravaginale, fără a ajunge la peretele pelvian, cu dimensiune ≤ 2,0 cm
T2b	II	Tumora invadează țesuturile paravaginale, fără a ajunge la peretele pelvian, cu dimensiune >2,0 cm
T3	III	Tumora se extinde până la peretele lateral pelvian* și/sau afectând treimea inferioară a vaginului și/sau cauzând hidronefroză ori rinichi nefuncțional
T4	IVA	Tumora invadează mucoasa vezicii urinare sau a rectului și/sau se extinde dincolo de pelvisul adevărat (edemul bulos nu este suficient pentru a clasifica o tumoră ca T4)

*Peretele lateral pelvian este definit ca mușchiul, fascia, structurile neurovasculare sau porțiunile scheletale ale pelvisului osos. La examinarea rectală, nu există spațiu fără invazie neoplazică între tumoră și peretele lateral pelvian.

Definirea ganglionilor limfatici regionali (N)

Categorie N	**Stadiu FIGO**	**Criterii N**
NX		Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
N0		Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
N0(i+)		Celule tumorale izolate în ganglion(i) limfatic(i) regional(i), cu dimensiuni nu mai mari de 0, 2 mm
N1	III	Metastaze în ganglionii limfatici pelvieni sau inghinali

Definirea metastazelor la distanță (M)

Categorie M	**Stadiu FIGO**	**Criterii M**
M0		Fără metastaze la distanță
M1	IVB	Metastaze la distanță

Grupuri AJCC de stadiu prognostic

Când T este.....	**Și N este....**	**Și M este....**	**Atunci stadiul este...**
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IIA
T2b	N0	M0	IIB
T1-T3	N1	M0	III
T3	N0	M0	III
T4	Oricare N	M0	IVA
Oricare T	Oricare N	M1	IVB

Grad histologic (G)

G	Definirea G
GX	Gradul nu poate fi evaluat
G1	Bine diferențiat
G2	Moderat diferențiat
G3	Slab diferențiat

Diagnosticul cancerului vaginal

Diagnosticul cancerului vaginal se bazează pe: examinarea clinică (examinarea în valve, examinarea rectovaginală), testele de laborator (examinarea citologică, examinarea histologică), examenul imagistic (USG cavității abdominale și a bazinului mic, TC abdomenului și a bazinului mic, RMN a abdomenului și a bazinului mic, limfografie, radiografia cutiei toracice, irigografie-scopie, cistografie), examenul endoscopic (FCS cu biopsie, RRS cu biopsie)

Tabloul clinic

Tabloul clinic poate fi asimptomatic, descoperit la o inspecție minuțioasă și se manifestă printr-un șir de simptome dar, pacienta acuză sângerarea vaginală mai ales după un raport sexual și este semnul cel mai asociat cu cancerul vaginal. Secrețiile vaginale anormale (apoase, urât mirositoare) și durerea sunt și ele unele semne mai puțin specifice pentru un cancer vaginal. În cazurile avansate de cancer vaginal când este interesat peretele vaginal anterior pot determina dizurie, hematurie, retenție urinară și incontinență urinară. La lezarea peretelui posterior al vaginului pot apărea simptome din partea intestinului rect ce se manifestă prin constipații, rectoragii.

Examinarea organelor genitale, îndeosebi al vaginului, este important în timpul inserării sau retragerii speculului. La depistarea leziuni vaginale se colectează citologie, puncție biopsie sau biopsie prin prelevare a unei porțiuni de țesut.

Examinarea bimanuală vaginală este utilă în cazul determinării volumului tumorii, consistența, mobilitatea. Pentru leziunile peretelui posterior al vaginului este utilă examinarea rectovaginală.

Metodele paraclinice

Testele de laborator în urma confirmării cancerului vaginal sunt în special pentru aprecierea stării generale în ghidarea tratamentului. Cele de rutină pot fi analiza generală a sângelui, analiza generală a urinei, biochimia, coagulograma, dar cele mai importante sunt cele citologice (Babeș-Papanicolau) și histologice (biopsia) în plan de stabilire a diagnosticului de cancer vaginal.

Metodele instrumentale de diagnostic

Metodele radiologice

În condițiile existente ale cancerului vaginal este util efectuarea radiografiei cutiei toracice cu scop de a exclude sau de confirmare a metastazele pulmonare.

Tomografia computerizată (CT) poate delimita mărimea și extensia tumorii. În cazul când extensia tumorii nu este clară, este binevenită rezonanța magnetică nucleară (RMN) pentru a vizualiza mai bine vaginul și este cel mai util mijloc radiologic. La invazia ganglionilor limfatici și a metastazelor la distanță se poate de aplicat tomografia cu emisie de fluorodeoxiglucoză-pozitroni (FDS-PET) care s-a dovedit a fi mai informativă față de tomografie computerizată (CT).

Irigoscopia și cistografia poate examina atât rectul cât și vezica urinară în caz când este suspect la invazie a procesului tumoral în aceste organe.

Metodele endoscopice

În leziunile peretelui posterior al vaginului este utilă proctosigmoidoscopia cu biopsie sau rectoromanoscopia (RRS) cu biopsie care poate detecta sau de a exclude invazia locală a intestinului. În prezența tumorilor anterioare vaginale se aplică uretrocistoscopia pentru excluderea sau determinarea invaziei tumorale în vezica urinară și uretrei.

Diagnosticul diferențial

În diagnosticul diferențial al cancerului vaginal este important de a nu confunda cu leziunile canceroase ale colului uterin și a vulvei. Din leziunile benigne sunt tumorile chistice (chistul ductului lui Gartner, chistul ductului paramesonefric, chist de incluziune, endometrioza. Cele solide sunt: leiomiomul, polip fibroepitelial, Condyloma Acuminatum.

Metodele de tratament

Cancerul vaginal este o maladie oncologică rară cu limitări terapeutice și de aceea, tratamentul va fi personalizat, bazat pe tipul tumorii, stadiul procesului tumoral, localizarea tumorii și mărimea ei.

Tratamentul poate fi chirurgical, radioterapic și chimioterapic.

Vaginectomia radicală și limfadenectomia pelviană pentru tumorile localizate în treimea superioară a vaginului este preferată în caz dacă obținem margini chirurgicale negative în stadiul I al bolii. Cu toate acestea multe studii nu au găsit diferențe semnificative în supraviețuirea la 5 ani a pacientelor tratate chirurgical și radioterapic sau numai radioterpaic.

Tratamentul radioterapic prin telegamaterapie (TGT) și sau cu brahiterapie este o opțiune de tratament și este aplicată practic în toate cazurile indiferent de stadiul bolii. Dacă se administrează radioterapie primară, atunci ar fi mai util de aplicat radioterapie externă și brahiterapie. În stadiile avansate ale bolii stadiul III și IVA se administrează, de obicei radioterapia externă sau combinată cu brahiterapia și concomitent chimioterapia adjuvantă cu preparate de platină. Radioterapia regiunii inghinale are eficacitate la pacientele cu metastaze ganglionare palpabile. În stadiul IVB atunci când sunt metasataze la distanță (plămîni, oase, ficat) tratamentul poate să includă chimioterapie sistemică și îngrijiri paliative.

Eficacitatea tratamentului sporește la pacientele cu maladie vaginală local avansată în cazul combinării tratamentului chimioterapic + radioterapic. Chimioterapia singură în general la tratamentul cancerului vaginal nu este eficientă.

Pacientele după tratamentul aplicat sunt monitorizate în decurs de 2 ani la fiecare 3 luni și la 6 luni până la 5 ani cu efectuarea testului Babeș-Papanicolau, examinarea pelviană, examinarea ganglionilor inghinali, examinarea imagistică TC și RMN. Tratamentul pacientelor la recidivare este dificil mai ales cele care au primit radioterapie. Dacă se planifică un trtament adițional recidiva trebuie confirmată prin biopsie. Triada de simptome ce pot alerta medicul sunt durere pe traiectul nervului sciatic, edeme ale membrilor inferioare care sunt sugestive pentru afectarea peretelui pelvian. Tratmentul poate fi chimioradioterapia sau numai chimioterapie pentru femeile care au primit radioterapie anterior.

Complicațiile cancerului vaginal

Complicațiile cancerului vaginal în mare măsură survin pe motiv care perete este afectat și cu cât sunt antrenate organele adiacente. La afectarea peretelui anterior sau posterior pot fi implicate vezica urinară sau rectul cu formarea fistulelor și eliminările specifice din vagin. Din complicații pot fi și hemoragiile cu origine vaginală, rectală sau vezicală.

Rezultatele imediate și la distanță ale tratamentului cancerului vaginal. Pronosticul

Supraviețuirea la 5 ani arată o rată dezamăgitoare de numai 18% în trecut. Diagnosticul precoce și progresle în tehnologia radiațiilor a condus la o îmbunătățire a ratelor de supraviețuire la 5 ani și variază de la 45 până la 68% pentru toate stadiile. Pentru femeile în stadiul I al bolii rata de supraviețuire specifică este de 85-92%; pentru stadiul II variază de la 68-78%; în timp ce în stadiul III și IV este doar de 18-58%.

Supraviețuirea pacientelor cu recidivare e mică. Pentru pacientele cu recidivă locală a constituit 20%, iar pentru cele cu metastaze recidivante supraviețuirea la 5 ani a fost de doar 5%.

Pronosticul bolii depinde în primul rând de stadiul FIGO, factorii defavorabili pot fi dimensiunile tumorii, vârsta avansată a pacientei, histologia specifică adenocarcinomului.

Dispensarizarea bolnavilor oncologici. Profilaxia.

Supravegherea și urmărirea pacientelor se face la 3 luni după tratamentul primar în primii 2 ani și la fiecare 6 luni până la 5 ani. Ca de obicei eșecurile terapiei apar în cei 2 ani după tratament. Pacientele cu supraviețuire de 5 ani și mai mult sunt suravegheate o dată în an, unde se efectuează o citologie papanicolau, examinare pelvină a ganglionilor limfatici, CT și RMN a bazinului mic.

Tumorile benigne ale vaginuluui, diagnosticul și tratamentul

Chistul ductului Gartner. Se dezvoltă din resturi Wolffieniene situate pe peretele anterolateral al vaginului. Poate fi unic sau multipli. Este format dintr-un perete conjuctiv fibros, căptușit din interior cu epiteliu cilindric ciliat sau cubic. Se diferențiază de chistocel, enterocel sau diverticul vezical.

Chistul de incluziune. Are sediul pe peretele porterior al vaginului deasupra comisurii posterioare și se formează prin includerea unor fragmente de epiteliu pavimentos vaginal sub mucoasa vaginală cu ocazia refacerii unei perineotomii sau uneori colporafii posterioare. Epiteliul inclus, suferă fenomene degenerative dând naștere unor formațiuni chistice.

Chistul endometriozic este situat de regulă pe peretele posterior al vaginului, unde poate fi în conexiune cu o endometrioză a spațiului rectovaginal. Este importantă diferențierea de cancer vaginal și de metastază de coriocarcinom. Tratamentul este comun cu endometrioza.

Papilomul. Tumori benigne provocate de papiloma virus uman.

Fibromul vaginal. Se poate dezvolta din structurile conjuctive ale vaginului. Apare o tumoră de dimensiuni variabile, formele voluminoase provoacă dificultăți în coitus.

Diagnosticul constă în examinarea clinică (examinarea în valve, examinarea rectovaginală), testele de laborator (examinarea citologică, examinarea histologică), examenul imagistic (USG a cavității abdominale și a bazinului mic.

Tratamentul este chirurgical cu extirparea tumorii, tratament hormonal, antiviral (cu Inosină pranobex 500mg, conform schemelor) și imunomodulator în dependență de tipul tumorii și rezultatul histopatologic.

Bibliografie

1. Mircea Efrim,Vasile Andrieș, Dorin Bratu., Anatomia omului, Chișinău 2007, pag 358-359.
2. С. И. Роговская, Е. В. Липова., Шейка матки, Влагалище, Вульва., М.: Издательство журнала Status Prezens, 2014. - 832 стр.
3. Г. М. Савельева, В.Г.Бреусенко., Гинекология, - 4-е изд., перераб. И доп.-М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018, 432с.: ил
4. Lucian Miron, Oncologia generală, Editura Gr.T.Popa UMF Iași, 2016, 469 pag.
5. С.Ю Мооркрафта, Д.Каннингэма. Сопроводительная терапия в онкологии: практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медия. 2016. – 432 с
6. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. Терапевтическая радиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медия, 2018. 492-500 с.
7. Махмуд И.Шафи, Салуни Назир. Кольпоскопия. Практическое руководство. М.-: МЕДпресс-информ.2014.78-82 с.
8. Adhikari P, Vietje P, Mount S. Premalignant and malignant lesions of the vagina. Diagn Histopathology. 2016; 23: 28– 34.
9. А.Коннолли, А.Бриттон. Женское здоровье. Руководство для врачей первичного звена. М.-: МЕДпресс-информ.2019. 85-98 с.
10. AJCC Cancer Stagiung Manual, Eighth Edition. Editor-in- chief Mahul B.Amin, MD,FCAP; American Joint Committee on Cancer 2017. pag. 641-648
11. Н.И. Переводчикова, В.А.Горвунова. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина. 2017. 282 -283 с
12. Barbara Hoffman, John Schorge, Joseph Schaffer, Lisa Halvorson, Caren Bradshaww, F. Gary Cunningham, Radu Vlădăreanu., Williams Ginecologie ediția a doua, editura Hipocrate, București, 2015, 1424 pag.
13. Lamos C, Mihaljevic C, Aulmann S, et al. Detection of human papillomavirus infection in patients with vaginal intraepithelial neoplasia. PLoS ONE. 2016; 11: e0167386.
14. Reich O, Regauer S, Marth C, et al. Precancerous lesions of the cervix, vulva and vagina according to the 2014 WHO classification of tumors of the female genital tract. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015; 75: 1018– 1020.
15. M. Ștefaneț, Anatomia omului, Vol. II, Centrul Poligrafic Medicina 2008, pag. 303-305

9.11. NEOPLASMELE TROFOBLASTICE GESTAȚIONALE

Mariana Vîrlan, Neonila Casian

Neoplasmele trofoblastice gestaționale sunt leziuni proliferative benigne și maligne din trofoblastul vilozităților corionale, celule ce provin din țesutul care crește pentru a forma placenta în timpul sarcinii.

Neoplasmele trofoblastice gestaționale pot simula sarcina, deoarece uterul poate conține țesut fetal, deși anormal, care crește în același ritm cu o sarcină normală și produce gonadotropină corionică.

Incidența neoplasmelor trofoblastice gestaționale în Statele Unite este 1 la 1000 de sarcini. Incidența molei hidatiforme este de 1 la 2000-3000 de nașteri, cea a corioepiteliomului este de 1 la 15000 nașteri. Afectează mai frecvent femeile cu vârsta fertilă, dar poate apărea, rar, și la femeile aflate în postmenopauză, pare a fi mai frecvent în Asia decât în America de Nord sau Europa.

Anatomie

Localizarea primară a neoplasmelor trofoblastice gestaționale își au originea în țesutul placentar din uter.

Invazia ganglionară în cazul neoplaziilor trofoblastice gestaționale este rară doar în 0,5%. Localizările comune de metastazare la distanță sunt plamânii, ficatul și creierul, mai rar sunt rinichii, tractul gastrointestinal și splina.

Etiopatogenia neoplasmelor trofoblastice gestaționale

Toate formele ale neoplasmelor trofoblastice gestaționale provin din componentele normale ale placentei umane. Apar ca urmare a unui accident în stadiul inițial de dezvoltare a ovulului, în care cromozomii materni sunt pierduți, iar duplicarea cromozomilor paterni determină apariția unei tumori 46XX sau 46XY mola hidatiformă completă. La unele paciente ovulul este fecundat de doi spermatozoizi rezultând un complet cromosomial de 69 XXX sau 69 XXY, determinând apariția unei mole hidatiforme parțiale. Mutațiile din două gene au fost asociate cu neoplasmele trofoblastice gestaționale: mutația NLRP7 și, mai rar, mutația KHDC3L.

Doi factori principali de risc cresc probabilitatea de a dezvolta neoplasmele trofoblastice gestaționale:

1) femeia cu vârsta sub 20 de ani sau peste 35 de ani;

2) femei cu anamneză de neoplasm trofoblastic.

Deși sarcinile molare afectează femeile de toate vârstele, femeile sub 16 și peste 45 de ani au un risc crescut de a dezvolta o sarcină molară.

Etnia asiatică, vârsta maternă avansată, antecedente de avort spontan și de infertilitate sunt factorii importanți de risc pentru a dezvolta neoplasmele trofoblastice gestaționale.

Clasificarea clinică a NTG

- Mola hidatidiformă (MH)
  - MH completă.
  - MH parțială.
- Neoplazie trofoblastică gestațională (NTG)
- Mola hidatidiformă invazivă
  - Coriocarcinoamele .
  - Tumorile trofoblastice ale locului placentar (PSTT; foarte rare).
  - Tumori trofoblastice epitelioide (ETT; și mai rare).

Mola hidatidiformă (MH) - este cea mai frecventă formă a maladiei trofoblastice, caracterizată printr-o modificare a placentei prin tumefiere hidropică şi chistică a vilozităţilor coriale şi modificări hiperplazice şi anaplazice variabile ale trofoblastului. Examenul morfologic al conţinutului evacuat din cavitatea uterină este o măsură indispensabilă pentru stabilirea precisă a diagnosticului şi alegerii strategiei de tratament.

Mola hidatiformă completă este cea mai frecvent întâlnită și apare prin fertilizarea unui ovul gol fără materialul genetic matern. Spermatozoidul care a fecundat ovulul gol se divide ulterior, restabilind garnitura diploidă de cromozomi, care vor fi exclusiv de origine paternă.

Macroscopic, preparatul de mola hidatiformă completă prezintă un conglomerat de vezicule de diferite dimensiuni, pornind de la cele microscopice şi până la un diametru de la 1-3 cm, ce-i conferă aspectul clasic de „ciorchine de strugure". Veziculele conţin un lichid transparent, clar, gălbui sau hemoragic. Nu există embrion. În cazul unei mole hidatiforme parţiale, preparatul este mai puţin voluminos şi prezintă vilozităţi coriale hidropice mari, incluse în ţesutul placentar normal. Frecvent se depistează membrane sau embrion, de obicei cu malformaţii.

Microscopic, mola hidatiformă completă se caracterizează prin 2 aspecte:

- Hiperplazia trofoblastului;
- Edemul generalizat al vilozităţilor coriale.

Mola hidtiformă parţială se deosebeşte de mola completă prin faptul că ovulul fecundat îşi păstrează garnitura cromozomială maternă la care se adaugă însă două garnituri cromozomiale de origine paternă, rezultând o garnitură triploidă de cromozomi. Din punct de vedere histologic, degenerarea veziculară a placentei este parţială, ţesutul amniotic este prezent, putând exista chiar şi un embrion, de obicei cu malformaţii grave.

Aspectul microscopic se caracterizează printr-o combinare de vilozităţi mari, edemaţiate şi vilozităţi de dimensiuni normale, deseori fibrozate. Multe vilozităţi au un contur neregulat, crestat, cu invaginări trofoblastice sub formă de pseudoincluziuni rotunde. Unele vilozităţi hidropice prezintă cisterne centrale şi adesea vase sanguine ramificate, cu eritrocite nucleate. Proliferarea trofoblastului este redusă sau parţială, fără o circumferinţă clară. Predomină sinciţiotrofoblastul cu vacuolizări intracitoplasmatice marcate.

Atât în mola hidatiformă completă și partial lăsată netratată poate metastaza la distanță.

Tabelul 1. Criterii de diferenţiere dintre mola hidatiformă parţială şi cea completă

Criterii de diferenţiere	**Mola hidatiformă completă**	**Mola hidatiformă parţială**
Clinice		
Sângerare vaginală	frecventă	frecventă
Evacuarea de vezicule cu aspect de strugure	frecventă	ocazională
Ecografic: aspect de “furtună de zăpadă”	frecvent	ocazional
Chisturi ovariene luteinice	20 %	rare
Mărimea uterului faţă de termenul sarcinii	egală sau mai mare	mai mică
Maladia trofoblastică gestaţională post-molară	20 %	5- 10 %
Histologice		
Ţesut fetal	absent	prezent
Trofoblast proliferant	difuz	focal
Vilozităţi coriale hidropice	manifeste, difuze	uneori, focale
Cariotip	46XX (96 %); 46 XY (4 %)	69 XXX sau 69 XXY

Mola hidatiformă invazivă este atunci când este prezentă invazia locală a miometrului şi a structurilor adiacente, secundară unei mole hidatiforme parţială sau totală. Clinic şi histologic, mola invazivă prezintă un tip borderline între mola hidatiformă şi coriocarcinom.

Coriocarcinomul reprezintă o tumoră malignă) având potential major de metastazare. Coriocarcinomul apare secundar unei sarcini molare, unei sarcini fiziologice, după avort şi mai rar, fără legatură cu sarcina. Aproximativ 30% dintre paciente prezintă boală metastastatică.

Metastazele pot fi: pulmonare 80%, vaginale 30%, cerebrale 10%, hepatice 10%, renale sau ale tractului digestiv.

Microscopic, se caracterizează prin trei componente:

- Celule citotrofoblastice de dimensiuni medii sau mici, cu citoplasmă palidă şi limite celulare nete; sunt celule primitive şi prezintă activitate mitotică intensă;
- Celule sinciţiotrofoblastice multinucleate, gigante, cu citoplasmă densă, eozinofilă/bazofilă şi vascuolizări intracitoplasmatice; reprezintă forma diferenţiată a celulelor trofoblastice şi nu posedă activitate mitotică;
- Celule trofoblastice intermediare, marite în volum, cu unul sau mai mulţi nuclei, citoplasmă eozinofilă sau amfofilă, fără vascuolizare; limitele celulare sunt mai puţin nete, cu mitoze frecvente.

Tumori trofoblastice epitelioide care se dezvoltă din trofoblastul extravilozitar intermediar de tip corionic, care apare după orice tip de sarcină.

Simptomatologia și metodele de diagnostic ale NTG:

- Sângerarea vaginală este simptomul cel mai frecvent în mola completă, apărând în 89% – 97% din cazuri;
- preeclampsia era prezentă la 12%-27% dintre paciente;
- semne de insuficienţă respiratorie prezentă la 2%-27% dintre pacientele cu sarcină molară, atunci când diagnosticul se face tardiv, după săptămâna 16 de gestaţie.

La toate pacientele cu sângerare vaginală şi test de sarcină pozitiv, cu suspiciu la sarcină molară medicul trebuie să investigheze starea sarcinii prin:

– dozare cantitativă a β hCG (când există suspiciunea sarcinii molare)
– examen clinic genital
– examen clinic general
– ecografia transvaginală
– ecografia abdomenului superior şi inferior
– radiografia pulmonară
– teste de coagulare (INR Protrombina, Fibrinogenul)
– glicemia, transaminaze, bilirubină, creatinină, uree
– IRM şi CT cerebral, torace, abdomen şi pelvis, utile în evidenţierea unor metastaze şi pentru aprecierea corectă a extensiei bolii.

Gonadotropina corionică poate fi identificată în sânge şi urină prin metode calitative (testul de sarcină), metode cantitative şi metode semicantitative (testul imunologic de sarcină în urină, testul serologic monoclonal β-HCG).

Pentru diagnosticul precoce al sarcinii molare, pe lângă examenul ecografic, este necesară şi determinarea repetată a nivelului sanguin de β-HCG. Gonadotropina corionică reprezintă un „marker" ideal pentru diagnosticarea precoce, repartizarea pacientelor în clase de risc şi urmărirea evoluţiei maladiei în timpul tratamentului. Asocierea examinării ultrasonografice cu dozarea β-HCG în sânge creşte senmificativ sensibilitatea şi specificitatea diagnosticului maladiei trofoblastice.

Ecografie transvaginală ce confirmă volumul uterin mai mare comparativ cu vârsta de gestaţie, care se întâlneşte la 38%-51% dintre pacientele cu molă completă și la 8% dintre pacientele cu molă parţială.

Se pot determina chisturile ovariene luteinice > 5cm diametru, care sunt secundare excesului de β hCG se întâlnesc la 50% dintre pacientele cu sarcină molară, la 10% dintre pacientele cu coriocarcinom, precum şi la pacientele cu sarcini complicate de izoimunizare sau în sarcina gemelară.

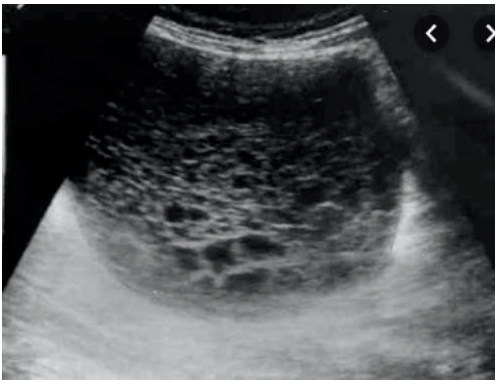


Figura1. A

Figura1. B

Examen ultrasonografic mola hidatiformă completă (1A), incompletă (1B)

Tratamentul neoplasmelor trofoblastice gestaționale (NTG)

Medicul trebuie să efectueze evacuarea conţinutului uterului prin vacuum aspiraţie, după dilatarea canalului cervical, cu examinarea histologică.

Repetarea vacuum aspiraţiei a cavităţii uterine se poate face în cazuri selecţionate:

– Molă hidatiformă după chiuretajul iniţial
– Niveluri persistent crescute de β hCG
– Absenţa metastazelor

În cazul în care pacienta nu doreşte prezervarea fertilităţii, se recomandă histerectomia totală cu aspirarea intraoperatorie a chisturilor luteinice ovariene. Histerectomia totală previne riscul de invazie locală.

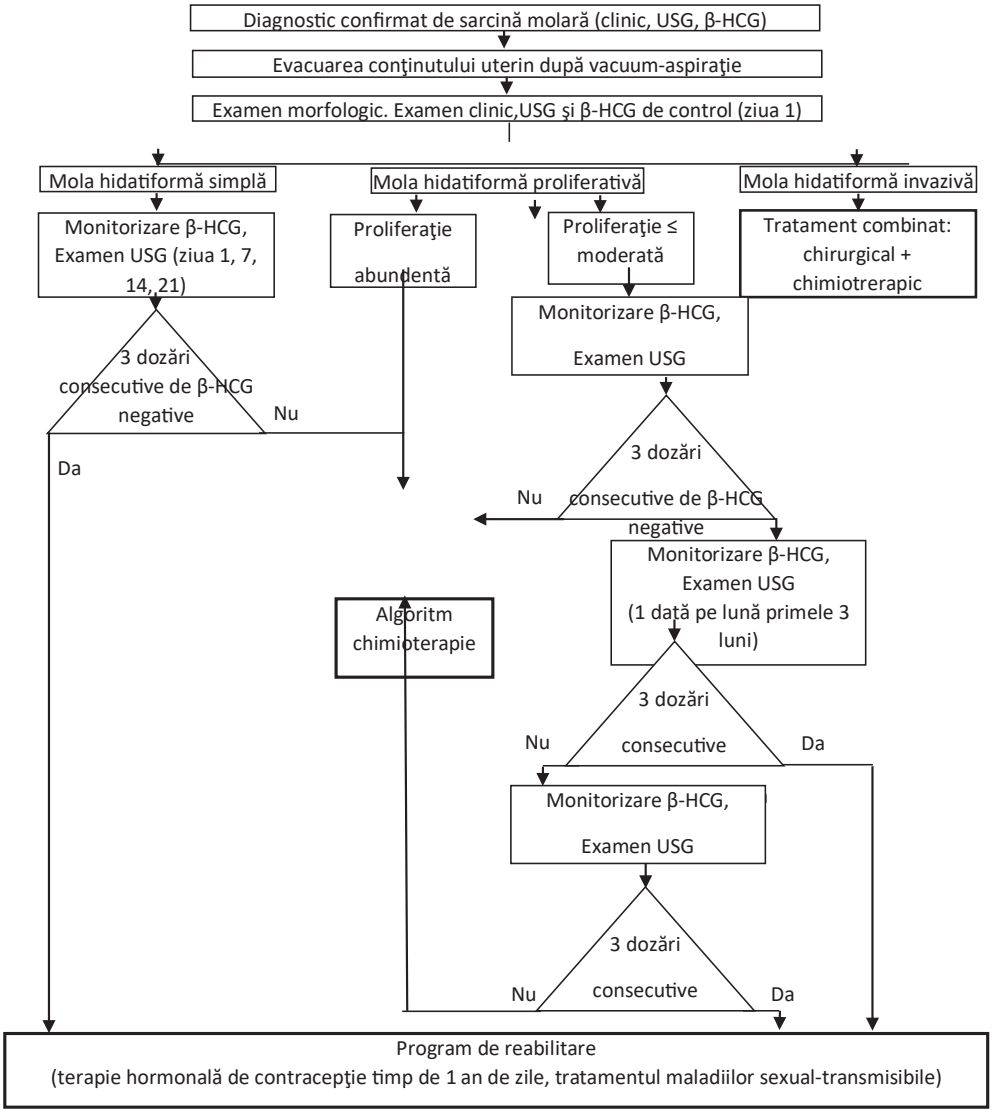


Fig. 1. *Algoritmul monitorizării pacientelor cu mola hidatiformă*

La toate pacientele Rh negative fără izoimunizare în sistem Rh, medicul trebuie să recomande imunoprofilaxie cu Ig anti-D.

Tratamentul chimoterapic se indică pentru a reduce incidenţa tumorilor trofoblastice persistente de la 39,8% la 11%.

Se efectuiază monochimioterapia cu Metotrexat 50 mg/m^2 săptămânal, Metotrexat 250 mg, Actinomycin-D 1,25 mg/m^2.

Monochimioterapia se indică în urmatoarele situaţii:

- nivel hCG > 100.000 mUI/mL la momentul diagnosticului;
- mărimea uterului mai mare decât cea corespunzătoare vârstei gestaţionale, la momentul diagnosticului;
- chisturi luteinice > 6 cm, la momentul diagnosticului;
- paciente cu vârsta peste 40 ani.

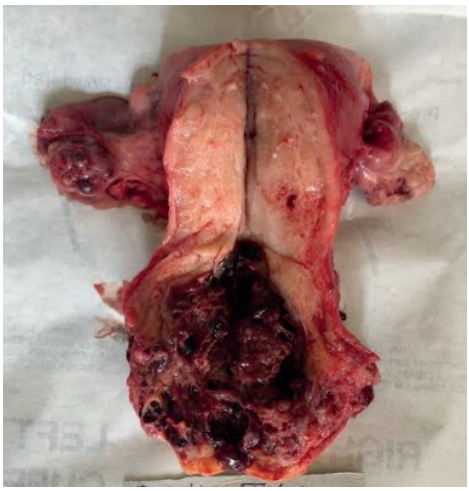


Fig. 2. *Coriocarcinom în regiunea canalului cervical*

Pacientele cu metastazele cerebrale pot necesita:

- doze crescute de metotrexat
- intervenţie chirurgicală sau radioterapie externă totală a creierului (25 – 30 Gy), în funcţie de numărul de metastaze.

Metastazele hepatice pot necesită:

- iradiere externă cu dozele până la 20 Gy
- injectarea intraarterială în artera hepatică de chimioterapice.

Metastazele localizate în creier, plămâni, ficat şi alte organe, care nu răspund la chimioterapia combinată, pot necesita excizie chirurgicală.

Tumora trofoblastică de situs placentar și tumora trofoblastică epitelioidă, trebuie tratate prin: histerectomie totală şi limfadenectomie pelvină +/- chimioterapie combinată.

Supravegherea pacientelor cu Neoplasmele trofoblastice gestaționale (NTG)

Pacientele cu molă hidatiformă- după vacuum aspirarea unei sarcini molare, pacientele vor fi monitorizate prin dozări săptămânale ale β hCG-ului seric, până când valorile β hCG vor fi normale 3 săptămâni consecutiv, ulterior dozări lunare până când valorile β hCG vor fi normale 6 luni consecutiv, după care o dată la 2 luni, pentru încă 6 luni.

Pacientelor cu boală trofoblastică gestaţională trebuie să li se recomande o metodă contraceptivă eficientă pe durata monitorizării nivelelor de β hCG.

O nouă sarcină este recomandată numai după 6 – 12 luni de la negativarea nivelelor de β hCG.

Pacientele cu mola invazivă şi coriocarcinom dozarea β hCG la fiecare 2 săptămâni, înaintea fiecărei cure de chimioterapie. până când valorile β hCG vor fi normale 3 săptămâni consecutiv, ulterior dozări lunare până când valorile β hCG vor fi normale 6 luni consecutiv, după care o dată la 2 luni, pentru încă 6 luni.

Recomandarea NCCN este de a se efectua PET CT la terminarea chimioterapiei și ulterior la fiecare 6-12 luni, timp de 2-3 ani.

Clasificarea TNM AJCC (Comitetul Unit American pentru Cancer) și stadială FIGO

Categoria T	Stadiul FIGO	Criteriile
Tx		Tumora primară nu poate fi evaluată
T0		Nu sunt date pentru tumora primară
T1	**I**	Tumora limitată la uter
T2	**II**	Tumor ace se extinde la alte structure genital (ovar trompă, vagin) prin metastaze sau extindere directă

Categoria M	Stadiul FIGO	Criteriile
M0		Fără metastaze la distanță
M1		Metastaze la distanță
M1a	**III**	Metastaze pulmonare
M1b	**IV**	Toate celelalte metastaze la distanță

Indicele scorului FIGO de prognostic este folosit pentru stadializarea pacientelor cu tumori trofoblastice gestaţionale.

În anul 2000, FIGO și-a combinat sistemul de stadializare anatomică cu sistemul de scor al factorului de risc modificat de OMS. În 2002, FIGO a schimbat scorul limită al factorului de risc intermediar. Actuala clasificare FIGO include un studiu anatomic indicat prin cifre romane I, II, III sau IV, urmat de scorul factorului de risc, exprimat cu cifre arabe.

Tabelul 3. Indicele scorului FIGO de prognostici pentru tumorile trofoblastice gestaţionale

Factor prognostic	Punctaj			
	0	1	2	3
Vârsta, ani	<40	>40	-	-
Sarcină în antecedente	Mola hidatiformă	Avort	Sarcină la termen	-
Răstimp sarcină-debut chimioterapie, luni	<4	4-6	7-12	>12
β-HCG, UI/l	>1.000	1.000-10.000	10.000-100.000	>100.000
Mărimea tumorii	<3 cm	3-5 cm	>5 cm	-
Sediul metastazei	Plămân	Splină, rinichi	Tract gastrointestinal	Creier, ficat
Numărul metastazelor	-	1-4	5-8	>8
Chimioterapia anterioară	absentă	absentă	monochimioterapie	≥2 preparate

Bibliografie

1. Manualul AJCC American Joint Comitettee on Cancer de stadializare a cancerului ediția a VIII-a 2017:691-697.
2. Dhanda S., Ramani S.,Thakur M Gestational trophoblastic disease: a multimodality imaging approach with impact omn diagnosis and management. Radiology research and practice. 2014; 2014:842751.
3. Hassadia A, Gillespie A, Tidy J, et al. Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management. Gynecological Oncolcolgy 2005; 99:603
4. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history and treatment modalities. Gynecol Oncol. 2017 Jan;144(1):208-214. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.10.024
5. Davis MR, Howitt BE, Quade BJ, et al.Epitheloid Trophoblastic Tumor. A single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center. Ginecological Oncology. Iune 2015; 137 (3):456-461
6. Osborne R, Dodge J. Gestational trophoblastic neoplasia. Obstet Gynecol Clin North Am 2012; 39:195.
7. Johnson S, Eapen S, Smith P, Warren G, Zinaman M. Significance of pregnancy test false negative results due to elevated levels of β-core fragment hCG. J Immunoassay Immunochem. 2017;38(4):449-455. doi: 10.1080/15321819.2017.1329152
8. Zhao S, Sebire NJ, Kaur B, Seckl MJ, Fisher RA. Molecular genotyping of placental site and epithelioid trophoblastic tumours; female predominance. Gynecol Oncol. 2016 Sep;142(3):501-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.05.033.

9. Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, Osann K, Scully RE. Placental site trophoblastic tumor: A study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. Gynecol Oncol. 2006 Mar;100(3):511-20. Epub 2005 Oct 21. PubMed PMID: 16246400.

9.12. TUMORILE MALIGNE VULVARE

Mariana Vîrlan, Veronica Ciobanu

Tumorile maligne vulvare reprezintă al patru-lea tip de cancer, reprezentând **5%** din totalul tumorilor genitale maligne feminine. Există mai multe tipuri histologice, carcinomul cu celule scuamoase este cel mai frecvent în 90-95%, urmat de melanomul, sarcomul și basaliomul vulvar.

Rata de supraviețuire și timpul de recidivare corelează cu tipul histologic şi stadiul tumoral. Prognosticul este bun dacă tumora este diagnosticată într-un stadiu incipient. Cu toate că organele genitale externe au o localizare vizual accesibilă, mai mult de 50% din paciente cu cancer vulvar se adresează cu forme răspândite ale maladiei, supravieţuirea la cinci ani constituie 31,7%- 44,3%.

Tratamentul cancerului vulvar a evoluat mult în ultimii ani, dar datorită anatomiei vulvei și răspândirii rapide a metastazelor limfatice, exciziile tumorii nu poartă întodeauna un caracter radical și morbiditatea este semnificativ mai mică.

Epidemiologie

Cancerul vulvei este o maladie rar întâlnită şi constituie 2-5% din tumorile maligne ale aparatului genital feminin.

Tumora mai frecvent afectează labiile mari vulvare – 52%; urmează regiunea clitorului cu 12-20%; labiile mici- 7,1%; comisura posterioară 6,4%; zona periuretrală 1,7% și glanda bartolin constituie 0,2%.

Etiopatogenia şi stările precanceroase ale vulvei

Diferenţiem 2 grupe de patologii care pot favoriza apariția tumorile vulvare maligne:

1. ***Neoplazia intraepitelială vulvară (VIN)*** cauzate de infecţia cu virusul Papiloma uman

(HPV) tipul 16, 18, 5 și 6, care în 40% din cazuri pot provaca cancerul scuamos vulvar.

VIN se clasifică în:

VIN I- neoplazia intraepitelială vulvară ușoară;

VIN II- neoplazia intraepitelială vulvară medie;

VIN III- neoplazia intraepitelială vulvară gravă.

Se estimează că în 80% femeile netratate, care suferă de VIN III pot dezvolta cancer vulvar invaziv.

Neoplazia intraepitelială vulvară gravă (VIN III) apare mai frecvent la pacientele mai tinere (35-65 ani).

2. ***Schimbările epiteliale vulvare neoplazice (VNED)*** sunt specifice pentru persoanele cu vârsta de 55-85 ani printre care fac parte crauroza şi leucoplazia vulvară. La pacientele cu tulburări epiteliale vulvare neoplazice (VNED) cu herpes genital, molluscum contagiosum, boala venerică granulomatoasă, din cauza pruritului sever cauzat de aceste patologii, ciclul „prurit-leziune" conduce la o hiperplazie a celulelor scuamoase cu o evoluție către atipie, și, eventual, urmată de cancer invaziv. Studiile mai multor autori au demonstrat că leucoplazia şi crauroza sunt precursori ai cancerului de vulvă, pe fondul cărora în 20,9-59,0% apare cancerul vulvar**.**

Astfel depistarea activă şi tratamentul acestor stări precanceroase sunt actualmente considerate ca metode de profilaxie secundară a cancerului vulvar.

3. ***Alţi factori ce pot provoca apariția tumorilor maligne vulvare sunt:***

- Radioterapia externă sau brahiterapia pentru cancer de col uterin.
- Tabagismul, alcoolismul, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea.
- Utilizatoarele de spray-uri deodorante, de lingerie de nylon
- Administrarea tratamentelor imunosupresive.

Anatomia topografică a vulvei

Vulva se referă către organele genitale externe feminine, care include labia mare și mică, clitorisul, perineul și meatul uretral. Funcţia vulvei este pentru a direcționa fluxul de urină, pentru a preveni intrarea corpurilor străine în tractul urogenital, este organul senzorial pentru excitare sexuală.

Anatomia vulvei:

1. Comisura anterioară
2. Prepuțiul clitoridian
3. Frenulum clitoridian
4. Meatul uretral

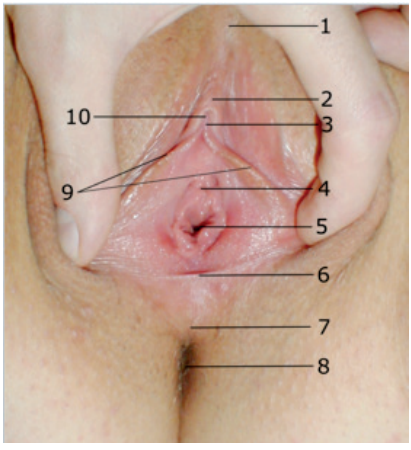


Fig. 1. *Anatomia organelor genitale externe*

5. Orificiul vaginal
6. Comisura posterioară
7. Perineul
8. Anusul
9. Labiile mici
10. Glandul clitorisului

Artera pudendală internă și artera pudendală externă sunt responsabile pentru vascularizaţia vulvei. Nervul ilioinghinal și genitofemoral inervează partea anterioară a vulvei, în timp ce partea posterioară este inervată de ramura perineală a nervului cutanat posterior. Limfatic vulva este drenată de ganglionii limfatici inghinali superficiali. De la clitoris și labiile mici limfa este drenată direct către ganglionii iliaci interni profunzi inghinali sau interni.

Formele macroscopice sau formele de creştere a tumorii

1. Forma exofită- apare ca leziune alba-cenuşie unică sau multiplă, plată sau proieminentă în formele incipiente, în stadii mai avansate excrescenţa vulvară de dimensiuni variabile cu aspect papilomatos şi consistenţă fermă, dureroasă cu margini neregulate.
2. Forma endofită- aspect de ulceraţie dureroasă cu margini neregulate sângerânde şi baza infiltrată, este localizată mai frecvent la nivelul labiilor mari.
3. Forma mixtă- se întâlnesc atât elemente de exo- cât şi endofite.

Afectarea multicentrică are loc în 20% cazuri.

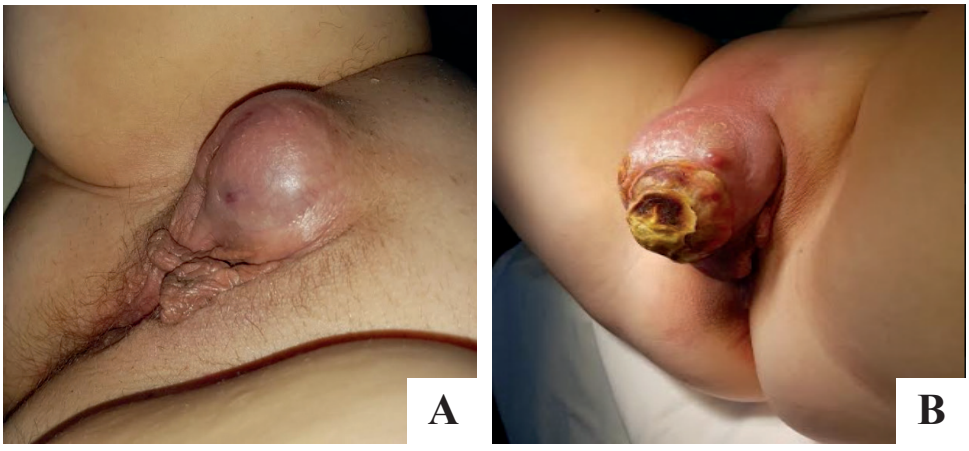


Fig. 1. A şi B. *Forma exofită a cancerului vulvar*

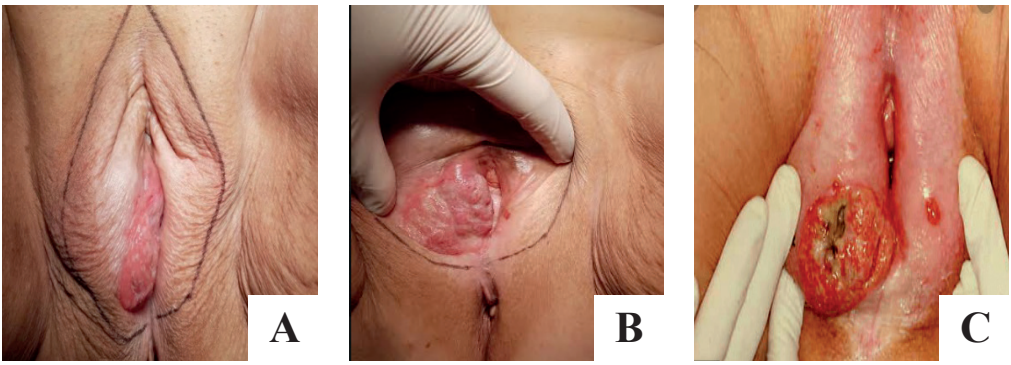


Fig. 2. A,B şi C. *Forma endofită a cancerului vulvar*

Clasificarea histologică a tumorilor vulvare maligne:

- *Carcinomul cu celule scuamoase (SCC)* reprezintă aproximativ 95% din tumorile maligne ale vulvei, poate fi grupat în mai multe subtipuri histologice principale: verucos, condilomatos, cheratinizant, necheratinizant şi bazaloid. Tipul predominant al SCC este keratinizant și reprezintă 65% -80%, celelalte reprezintând, restul 20% -35%.
- *Carcinomul neuroendocrin cu celule mari şi mici*
- *Carcinomul cu celule bazale*
- *Carcinoma adenoid chistic*
- *Carcinom cu celule Merkel*
- *Adenocarcinom al glandelor sudoripare şi de tip intestinal*
- *Boala Paget*
- *Tumora Phillodes malignă*
- *Tumora de sac Wolk*
- *Sarcom Ewing*
- *Melanomul vulvar* este al doilea cel mai frecvent neoplasm al vulvei. Majoritatea leziunilor implică clitorisul sau labia mică. Orice leziune pigmentată a vulvei trebuie excizată pentru diagnostic, cu excepția cazului în care a fost cunoscută și nemodificată timp de mai mulți ani.

Căile de metastazare ale cancerului vulvar

Tumoarea se răspândeşte per continuu şi pe cale limfogenă în ganglionii limfatici inghinali superficiali și profunzi, femurali şi pelvini.

Frecvenţa depistării metastazelor în ganglionii limfatici regionali este în conformitate cu dimensiunile tumorii, când tumora primară este până la 1cm- 8-9%, până la 3cm- 25,3- 35%, până la 5cm- 31,1-55%. Diseminarea hematogenă a cancerul vulvei e foarte rară (ficat și plamâni).

Semnele clinice ale cancerului vulvar

Cel mai frecvent simptom al cancerului vulvar este pruritul vulvar care poate dura şi până la 5 ani fără erupţii cutanate.

Simptomele mai rar sunt: sângerare vulvară, disurie, secreție și durere în regiunea vulvară. Manifestările clinice ale cancerului vulvar este o masă tumorală nodulară sau ulcerantă în regiunea vulvară, cu contur neregulat, dur elastic la palpare și uneori dureroasă.

Edeme al picioarelor şi uropatie, în cazul afectarii a gg. limfatici inhinali superficiali și profunzi cu compresarea vaselor membrelor inferioare.

Clasificarea Stadială şi TNM, Geneva 2017

Cancerul vulvar este stadializat cu ajutorul Comitetului Mixt American al Cancerului TNM și de Federației Internaționale de Ginecologie și Obstetrică (FIGO).

Stadializarea cancerului vulvar:

T- Tumoarea primară;

Tx -Tumoarea primară nu poate fi determinate;

T0 -Tumoarea primară nu se depistează;

Tis- Carcinom în situ (carcinom preinvaziv);

T1a- IA Tumoare cu diametrul ≤ 2 cm, limitată la vulvă sau perineu, cu invazie stromala ≤ 1 mm;

T1b - IB Tumoare > 2cm în diametru sau de orice dimensiune, cu invazie stromală > 1mm, limitată la vulvă sau perineu;

T2 - II Tumoare de orice dimensiuni, cu extindere la structurile perineale adiacente (1/3 inferioară/distală a uretrei, 1/3 inferioară/distal a vaginului, implicarea anusului);

T3 - IVA Tumor de orice dimensiune care se răspândeşte la oricare dintre următoarele: 2/3 superioare/ proximale ale uretrei, 2/3 superioare/ proximale ale vaginului, mucoasa vezicală, mucoasa rectal, sau fixată de osul pelvic;

N – ganglionii limfatici regionali;

Nx – gl. limfatici regionali nu pot fi evaluate;

N0 – lipsa Mt in gl.limfatici regionali;

N1 – unul sau doi gl.limfatici regionali, cu următoarele caracterisitici;

N1a/IIIA – Mt în unul sau doi gl.limfatici regionali, fiecare ≤ 5 mm;

N1b/IIIA – Mt în un gl. limfatic > 5 mm;

N2/IIIB – Mt în gl. limfatici regionali, cu următoarele caracterisitici;

N2a/IIIB – Mt în trei sau mai multi gl. limfatici, fiecare < 5mm;

N2b/IIIB – Mt în doi sau mai multi gl. limfatici ≥ 5 mm;

N2c/IIIC – Mt în gl. limfatici, cu extindere extracapsulară;

N3/IVA – Mt în gl. limfatici fixaţi sau ulceraţi. Se va descrie localizarea și lateralitatea metastazelor în gl. limfatici;

M – metastaze la distanță;

M0 – Lipsa metastazelor la distanță;

M1 – Metastaze la distanţă (inclusiv metastaze în ganglionii limfatici pelvini);

Metodele de diagnostic ale tumorilor vulvare maligne:

1. Preluarea frotiului citologic de pe vulvă.
2. Colposcopia simplă sau lărgită.
3. Biopsia ţintită sub controlul colposcopului.
4. Examinarea citologică şi histologică a probelor obţinute.
5. Radiografia organelor cutiei toracice.
6. USG organelor cavităţii abdominale şi bazinului mic.
7. RMN şi CT a bazinului mic poate juca un rol în evaluarea extinderii locale a bolii în cazuri avansate, mai ales în evaluarea limfadenopatiei și a bolii metastatice îndepărtate (CT, RMN și PET CT).
8. Cistoscopia (la necesitate) dacă este suspecție invazia v. urinare.
9. Rectoromanoscopia (la necesitate) dacă este suspectată invazia rectală în cazuri avansate.
10. PET CT în evaluarea limfadenopatiei și a bolii metastatice.

Tratamentul tumorilor vulvare maligne

Standardul de aur chiar și pentru un carcinom invaziv mic al vulvei a fost vulvectomia radicală cu îndepărtarea tumorii primare cu o marginea largă de rezecție,

urmată de o rezecție în bloc a ganglionilor inghinali (operația Duken) și a ganglionilor pelvieni (operația Duken-Melnicov).

Vulvectomia radicală implică îndepărtarea întregii vulve până la nivelul fasciei profunde a coapsei, a periostului pubisului și a fasciei inferioare a diafragmei urogenitale. Este necesară o margine largă de rezecție mai mult de 1cm ≥1 cm, deoarece o marginea mai mică este asociată cu un risc crescut de recidivă locală.

Fig. 3. *Forma exofită a cancerului vulvar (3A) vulvectomia radicală (3B)*

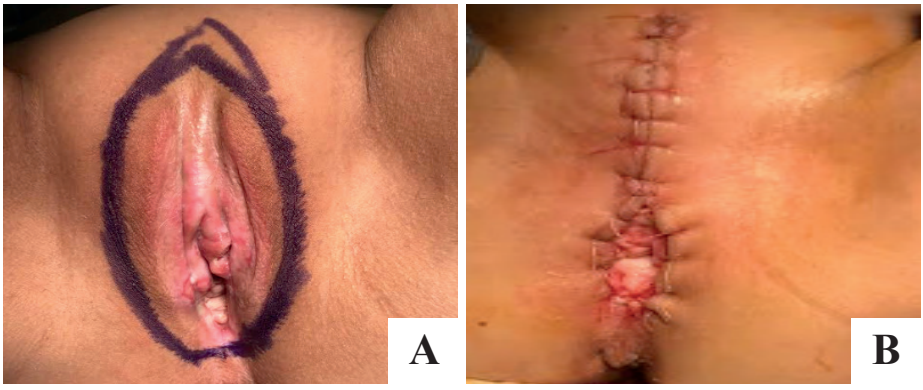


Fig. 4. *Forma endofită a cancerului vulvar (4A) vulvectomia radicală (4B)*

În cancerul vulvar stadiul I sau II se recomandă tratamentul chirurgical.

Pacientele cu stadiu III sau IVA tratamentul chirurgical este de preferat ori de câte ori este posibil. Pacientelor la care este imposibil de efectuat tratamentul chirurgical se indică tratament chimioterapic neoadjuvant 3-4 cure, sau chimio radioterapia DS 60 Gy.

Recomandările ESGO 2018 de management al cancerului vulvar

	Grad de recomandare	Intervenție
Diagnostic și referință	**III**	***Înainte de biopsia ggl. santinelă, examinarea clinică și imagistică a regiunii inghinale (USG, PET-CT, CT, RMN) sunt necesare pentru identificarea ggl. potențial metastatici.***
Managementul chirugical	**III**	Se recomandă excizia locală radicălă.
Tratament local	**III**	Tratamentul regiunii inghinale trebuie efectuat pentru tumorile > pT1a
	II	Pentru tumori unifocale < 4 cm, fără ggl. inghinali suspecți la examinarea clinică și imagistică (oricare modalitate), procedura de identificarea ggl. santinelă este recomandată.
	III	Pentru tumorile ≥ 4cm și/sau în caz de boală multifocală invazivă este recomandată limfadenectomie prin incizie separată. În tumorile laterale (marginea medială >1cm de la linia mediană). Este recomandată limfadenectomia ipsilaterală. Limfadenectomia contralaterală poate fi efectuată, când ggl. ispilaterali indică boala metastatică.
	IV	***În limfadecentomie, ggl. femorali superficiali și profunzi trebuie înlăturați.***
	III	Este recomandată păstrarea venei saphena.
Ggl. limfatic santinelă	**II**	Determinarea ggl. limfatic santinelă este recomandată la pacienții cu cancer unifocal < 4 cm, în absența ggl. inghinali suspecți.
	II	Ultilizarea trasorului radioactiv e obligatorie; utilizarea colorantului albastru de metilen este opțională.
	III	Limfoscintigrama este recomadată pentru identificarea preoperatorie, loclizarea și determinarea nr. ggl. santinelă.
	III	***În afectarea ggl. santinelă (orice dimensiune), se recurge la limfadenectomie inghinofemurală ipsilaterală.***

Radioterapie	**II**	Radioterapia postoperatorie a regiunii inghinale este rcomandată pentru cazurile cu > 1 ggl. limfatici metastatici și/sau implicare extracapsulară.
Chimioradioterapie	**III**	Chimioradioterapia definitivă (cu escalarea dozelor) este tratamentul de elecție la pacienții cu boala nerezecabilă.
	III	***În boală avansată, chimioradioterapia neoadjuvantă este recomandată pentru a reduce vulumul tratamentului chirurgical.***
	III	Este recomandată chimioterapia radiosensibilizantă, preferabil cu cisplatină.

Radioterapia este o opţiune importantă de tratament al cancerului vulvei, care depinde de situația clinică individuală. Radioterapia este administrată ca terapia adjuvantă postoperatorie, de sinestatator, sau în diferite combinaţii confom deciziei consiliului multidisciplinar (ginecolog-oncolog-chirurg, oncolog – radioterapeut, chimioterapeut).

Radioterapia externă (telegamaterapie sau la distanţă,) este o formă de terapie radiantă, care acționează pe suprafaţa bazinului mic, căile de metastazare cu utilizarea dispozitivului special „Terabalt" cu surse radioactive Co-60, foton cu energia 1,25mV. Accelerator liniar „Clinac" DHX, foton cu o energie de 6-15 mV.

Tratamentul radiant simptomatic depinde de factorii de prognostic (stadiu, dimensiunile tumorii, tipul histologic, vârsta, nivelul hemoglobinei); poate fi efectuat în 2 etape, cu întrerupere de 2 săptămîni, în caz de reacţii adverse în timpul terapiei radiante după indicele Karnovsky < 60%.

Chimioterapia pentru carcinomul vulvar este paliativă și adesea ineficientă; cu toate acestea, regimurile de chimioterapie utilizate cel mai frecvent sunt pe bază de platină, ceea ce înseamnă că constau în cisplatină, administrate regim mono sau în combinație cu un alt agent, cum ar fi 5-Fluouracil, Paclitaxel, Vinorelbine sau Mitomicină C. Rata de răspuns reală la aceste chimioterapii este scăzută.

Chimioterapia bolii recidivante şi metastatice ale cancerului de vulvă

- CF: Cisplatin 100mg/m² i.v. 1zi, 5-Fluorouracil 425mg/m² i.v. 1-5zi; fiecare 3-4 săpt.
- PM: Cisplatin 60mg/m² i.v. 1zi; Methotrexate 30mg/m² i.v. 1zi; fiecare 3 săpt.
- MF: Mitomycin C 8mg/m² i.v. 1zi; 5-Fluorouracil 600mg/m² i.v. 1-3zi; fiecare 4 săpt.

- BM: Bleomycin 15mg/m² i.m. 2 ori/sapt. N4-6; Methotrexate 10mg/m² i.v. sau p.o. 2ori/săpt. N4-6; fiecare 3-4 săpt.
- CV: Cisplatin 80mg/m² i.v. 1 zi; Vinorelbine 25mg/m² i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săpt.

Terapia țintită, cum ar fi Gefitinib și Erlotinib, care par să aibă rezultate bune: Gefitinib (Iressa) și Erlotinib (Tarceva) sunt inhibitori orali, reversibili ai tirozinkinazei. Aceste enzime sunt asociate cu receptorul de factori de creștere epidermică uman (EGFR), prin inhibarea tirozinkinazei, Gefitinib și Erlotinib împiedică EGFR-urile să stimuleze creșterea necontrolată a celulelor care contribuie la creșterea tumorii. Gefitinib combinat cu Trastuzumab a fost investigat într-o linie de celule de carcinom vulvar uman și pare să crească radiosensibilitatea.

Supravegherea pacientelor cu cancer vulvar

Supravegherea pacientelor tratate va fi efectuată în funcţie de nivelul de invazie:

Afecţiune Vulvară	1-2 ani	3-4 ani	Ulterior
Neoplazie intraepitelială Vulvară (VIN), Cancer *in situ* vulvar	O dată la 3 luni	O dată la 6 luni	O dată în an
Anamneză, examen ginecologic, colposcopie, citologie. La necesitate, TC şi/sau RMN.	O dată la 3 luni	O dată la 6 luni	Anual

Afecţiune Vulvară	1-2 ani	3-4ani	Ulterior
Stadiile incipiente ale cancerului Vulvar (IA1 şi IA2)	O dată la 3 luni	O dată la 6 luni	O dată în an
Anamneză, examen ginecologic, colposcopie, citologie. La necesitate, TC şi/sau RMN. La necesitate, TC şi/sau RMN.		O dată la 6 luni	Anual

Afecţiune Vulvară	1-2 ani	3-4 ani	Ulterior
Stadiile cancerului Vulvar IB1-IVB	O dată la 3 luni	O dată la 6 luni	O dată în an
Anamneză, examen ginecologic, colposcopie, citologie. La necesitate, TC şi/sau RMN. La necesitate, TC şi/sau RMN.	O dată la 3 luni	O dată la 6 luni	Anual

Prognosticul cancerului vulvar

Prognosticul pacienților cu cancer vulvar este destul de bun atunci când se oferă un tratament convenabil în timp util. Implicarea ganglionilor inghinali și / sau femural este cel mai semnificativ factor de prognostic pentru supraviețuirea la pacienții cu cancer vulvar. Rata de supraviețuire generală de 5 ani variază de la 70% la 93% pentru pacienții cu noduli limfatici negativi și de la 25% la 41% pentru cei pozitivi.

Bibliografie

1. Manualul AJCC American Joint Comitettee on Cancer de stadializare a cancerului ediția a VIII-a 2017:633-640.
2. Beller U, Sideri M et al. carcinoma of the vulva J. Epidemiol Biostat, 2001; 6(1): 155-173.
3. McCluggage WG. Recent developments in vulvovaginal pathology. Histopathology. Ian 2009.
4. Kattan MV., Hess KR et al. American Joing Committee on cancer acceptance criteria for inclusion of risk. CA: A cancer jurnal for clinicians, Ian 2016,.
5. STAMATIAN, Florin; SURCEL, I. Vasile; ONA, Dan; ROȘCA, Augustin. Obstetrică și ginecologie. Vol. 1. Obstetrica. Cluj-Napoca: Editura Echinox, 2003. 347 p. ISBN 973-8298-35-0
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63(1):11–30. [PubMed]
7. Gunther V, Alkatout I, Lez C, et al. Malignant melanoma of the urethra: a rare histologic subdivision of vulvar cancer with a poor prognosis. Case Rep Obstet Gynecol. 2012;2012:385175. [PMC free article] [PubMed]
8. Jach R, Dyduch G, Radon-Pokracka M, et al. Expression of vascular endothelial growth factors VEGF- C and D, VEGFR-3, and comparison of lymphatic vessels density labeled with D2-40 antibodies as a prognostic factors in vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and invasive vulvar cancer. Neuro Endocrinol Lett. 2013;32(4):530–539. [PubMed] [Google Scholar]

CAPITOLUL X

TUMORILE APARATULUI LOCOMOTOR

10.1. TUMORILE ŢESUTURILOR MOI

Ion Mereuţă, Veronica Şveţ

Tumorile ţesuturilor moi reprezintă tumorile apărute la nivelul tesuturilor: fibros, adipos, muscular neted şi striat, vase limfatice şi sanguine, nervi, ţesut sinovial.

Conform clasificării OMS, 2002 a tumorile ţesuturilor moi se divizează în patru grupuri:

I. Benigne – au creştere locală, non-distructivă, nu metastazează la distanţă.
II. Intermediare (local agresive) – aceste tumori au caracter de creştere local distructiv, infiltrative, sunt caracteristice recurenţele locale.
III. Intermediare–tumori cu creştere local-agresivă, cu tendinţă de a produce metastaze la distanţă limfo-hematogenă.
IV. Maligne – tumori cu creştere local-distructivă, potenţial de recurenţe locale şi metastazare foarte înalt (4, 39).

Sarcoamele țesuturilor moi

Definiţie. Sarcoamele reprezintă o proliferare malignă a țesuturilor de origine mezodermală, caracterizată prin numeroase celule conjuctive atipice, cu mitoze și lacune sanguine, fără pereți proprii (4).

Epidemiologie

Sarcoamele țesuturilor moi reprezintă 0,7% dintre toate cancerele în populația generală, iar vârsta medie e de peste 50 de ani.

În Republica Moldova sarcoamele ţesuturilor moi constituie 2,5% dintre toate tumorile. Afectează populaţia aptă de muncă. Bărbaţii sunt mai predispuşi la dezvoltarea sarcoamelor.

Localizarea predilectă o prezintă: membrele inferioare– 45%, membrele superioare – 15%, cap şi gât – 10%, retroperitoneu – 15%, trunchi – 10%. La copii și adolescenți se pot întâlni asemenea tipuri de sarcoame ca rabdomiosarcomul și sarcomul sinovial. În dependenţă de ţesutul de origine sarcoamele pot fi dezvoltate din ţesut adipos, mușchii netezi şi striaţi, ţesut fibros, nervi periferici, vase sanguine şi limfatice şi de origine sinovială. Alte sarcoame rare. (6, 11)

Etiopatogenie

Factorii de risc:

1. *Substanţele chimice carcinogene*: acid fenoxiacetic, clorofenoli, torotrast, vinilclorid şi arsenic, hidrocarburile policiclice, azbestul, dioxină și clorofenolii.
2. *Factori iatrogeni: radiaţia ionizantă, stare după tratament de iradiere cu doze mari de radioterapie.* (4,5).
3. *Droguri câtostatice: ciclofosfamidă, melfalan, procarbazină, nitrozouree şi clorambucil.*
4. *Infecţii virale.* HIV-1.
5. *Factorii imunologici.* Imunodeficienţă, terapie imunosupresivă.
6. *Factorii genetici*. Tumorile ţesuturilor moi pot fi întânite în următoarele sindroame ereditare: neurofibromatoză tip 1, sindromul Li-Fraumeni, Sindromul Gardner (11, 29).

Manifestări clinice

Simptomele clinice ale tumorilor ţesuturilor moi depind atât de dimensiunea tumorii, cât şi de localizarea acesteia. La debutul bolii este asimptomatică, pacienţii ulterior detectează tumora, care la început este fără durere, mică, relativ moale sau densă, mobilă, pe motiv ce creşte tumora apare sensibilitatea la nivelul tumorii până la durere, tensiune, în cazul în care este afectat pachetul nervos. Localizarile tumorii ţesuturilor moi poate fi la orice nivel, dar mai frecvent la nivelul membrelor inferioare 55%, la nivelul toracelui și abdomenului 25%, zona capului și gâtului -15% din cazuri (4, 5, 30)

Clasificarea tumorilor ţesuturilor moi (OMS, 2002) (2)

- *Tu*mori din adipocite
- Benigne
  - Lipom
  - Lipomatoză
  - Lipomatoza trunchiurilor nervoase
  - Lipoblastom/lipoblastomatoză
  - Angiolipom
  - Miolipom
  - Lipom chondroid

- Angiomiolipom extrarenal
- Mielolipom extra-adrenal
- Lipom din celule fusiforme/pleomorf Hibernom

- Intermediare (local agresive)
- Tumoră lipomatoasă cu atipie/liposarcom înalt diferenţiat
- Maligne
  - Liposarcom diferenţiat
  - Liposarcom mixoid
  - Liposarcom cu celule rotunde
  - Liposarcom pleomorf
  - Liposarcom mixt-celular
  - Liposarcom neclasificat
- *Tumor*i din fibroblaşti/miofibroblaşti
- Benigne
  - Fasciita nodulară
  - Fasciita proliferativă
  - Miozita proliferativă
  - Miozita osificantă
  - Pseudotumor fibro-osos al degetelor
  - Fasciita ischemică
  - Hamartom fibros al copiilor
  - Miofibrom/miofibromatoza
  - Fibromatoză cervicală
  - Fibromatoză hialinizantă juvenilă
  - Fibromatoză de corp străin
  - Fibrom al tendonului
  - Fibroblastom desmoplastic
  - Miofibroblastom tip mamar
- Fibrom aponeurotic calcificant
- Angiomiofibroblastom
- Angiofibrom celular
- Fibrom tip nuchal
- Fibrom Gardner

- Tumoră fibroasă calcificantă
- Angiofibrom cu celule gigante
- Intermediare (local agresive)
- Fibromatoză superficială – palmară/plantară
- Fibromatoză tip desmoid
- Lipofibromatoză
- Intermediare (cu metastazare rară)
- Tumoră fibroasă solitară şi hemangiopericitom – inclusiv hemangiopericitom lipomatos
- Tumoră miofibroblastică inflamatorie
- Sarcom miofibroblastic
- Sarcom fibroblastic mixoinflamator
- Fibrosarcom infantil
- Maligne
- Fibrosarcom al adultului
- Mixofibrosarcom
- Sarcom fibromixoid
- Tumoră hialinizantă cu celule fusiforme
- Fibrosarcom epitelioid sclerozant
- *Tumori fibrohistiocitare*
- Benigne
- Tumoră giganto-celulară al tendonului
- Tumoră giganto-celulară tip difuz
- Histiocitom fibros benign profund
- Intermediare (cu metastazare rară)
- Tumoră fibrohistiocitică plexiformă
- Tumoră giganto-celulară al ţesuturilor moi
- Maligne
- Fibrohistiocitom malign pleomorf/ sarcom pleomorf
- nediferenţiat
- Fibrohistiocitom malign giganto- celular/ sarcom pleomorf nediferenţiat giganto-celular
- Fibrohistiocitom malign inflamator/sarcom pleomorf nediferenţiat cu component inflamator
- Tumori din celule musculare netede
- Angioleiomiom
- Leiomiom profund
- Leiomiom genital

- Leiomiosarcom – cu excepţia pielii
- *Tumori pericitare (perivasculare)*
- Tumori glomice (şi variantele lor)
- Tumori glomice maligne
- Miopericitom
- *Tumori din muşchii scheletului*
- Benigne
- Rabdomiom
- Adult
- Fetal
- Tip genital
- Maligne
- Rabdomiosarcom embrionar – inclusiv cu celule fusiforme, botrioid, anaplastic
- Rabdomiosarcom alveolar - inclusiv solid şi anaplastic
- Rabdomiosarcom pleomorf
- *Tumori vasculare*
- Benigne
- Hemangioame subcutanate şi ale ţesuturilor profunde
- Capilar
- Cavernos
- Arterio-venos
- Venos
- Intramuscular
- Sinovial
- Hemangiom epitelioid
- Angiomatoză
- Limfangiom
- Intermediare (local agresive):
- Hemangioendoteliom Kaposiform
- Intermediare (cu metastazare rară)
- Hemangioendoteliom retiform
- Angioendoteliom intralimfatic papilar
- Hemangioendoteliom comlex
- Sarcom Kaposi
- Maligne
- Hemangioendoteliom epitelioid
- Angiosarcom al ţesuturilor moi

Clasificarea G TNM a tumorilor ţesuturilor moi (5):

G – Gradul de diferenţiere

G1 – Înalt diferenţiate

G2– Moderat diferenţiate

G3 – Slab diferenţiate

T – Tumora primară

T1 – Tumoră <5cm. în cel mai mare diametru

T2 - Tumoră >5cm. în cel mai mare diametru

N – Ganglionii limgatici regionali

N0 – Absenţa metastazelor în ganglionii limfatici regionali

N1 – Metastaze verificate în ganglionii limfatici regionali

M – Metastaze la distanţă

M0 - Absenţa metastazelor la distanţă

M1 - Metastaze verificate la distanţă

Stadializarea Sarcoamelor cutanate

Gradul histologic și mărimea tumorii primitive sunt cei mai importanți factorii de prognostic. Tumorile sunt stadializate în funcţie de sistemul de stadializare al Comitetului American al Cancerului 2017 (AJCC).

Sistemul de stadializare AJCC:

Gradul histologic al tumorii este principalul factor de stadializare.

- stadiul I- tumori bine diferențiate (grad 1)

- stadiul II – tumori moderat diferențiate (de grad 2)

- stadiul III- tumori slab diferențiate (de grad 3)

- stadiul IV A – metastaze la nivelul ganglionilor limfatici

- stadiul IV B- metastaze la distanță

Diagnosticul sarcoamelor ţesuturilor moi

Diagnosticul sarcoamelor ţesuturilor moi se face în baza istoricului bolii, examenului clinic, investigaţiilor imagistice, câto/histologie a tumorii. Investigatii imagistice: studiile imagistice trebuie efectuate obligator înainte de biopsie. Metodele imagistice utilizate în mod obișnuit pentru o astfel de evaluare includ radiografii

simple, CT, RMN, PET CT, scintigrafia osoasă.

Roentghenografia simpla se aplică doar în cazul suspectării implicării osoase a tumorii sau a metastazelor în plămâni.

CT cu / sau fără contrast- poate fi util atât în aprecierea locală a tumorii, implicarea acesteea a osului, cât şi aprecierea metastazelor la distanţă de exemplu CT pulmonar, CT abdominal, CT bazinului mic.

RMN-ul apreciază relația dintre o tumoare şi structurile anatomice adiacente, marginile tumorii, nervi, vase și mușchi.

PET CT este utilizat mai frecvent pentru evaluarea activității metabolice, agresivitatea biologică a unei leziuni.

Angiografia se efectuiază pentru stabilirea afectării vasculare de către tumorile țesuturilor moi (1,3,7).

Metode de confirmare: **Citologie** sunt cele prin puncţie aspiraţie, atât a tumorii cât şi a ganglionilor limfatici în cazul afectării lor. **Biopsia**- poate fi efectuată prin 2 metode:

- biopsie incizională
- biopsie excizională

Alegerea tehnicii de biopsie se bazează pe dimensiunea şi amplasarea masei tumorale și experiența chirurgului. *În sarcoame se recomandă să se efectueze* **biopsie incizională** *cu direcţia inciziei plasată în aşa fel încât să fie încorporată în excizia ulterioară.* Biopsia excizională este îndepărtarea chirurgicală a tumorii propriu zise (4,7,8).

Tratamentul sarcoamelor tes.moi

Depinde de forma histologică, gradul de diferenţiere, stadiul bolii. Astfel este aplicat tratamentul radical chirurgical, combinat şi complex (chimioterapie, radioterapie).

Stadiul I- tratamentul chirurgical este de bază respectând marginile de rezecţie în limitele tesuturilor sănătoase. Re-rezecţia sau radioterapia externă adjuvantă se recomandă pentru a preveni recidivele locale, dacă marginile sunt < 1 cm sau când localizarea face imposibilă rezecţia recidivei.

Radioterapia se asociază în cazul recidivării tumorii şi în cazul contraindicaţiei pacienţilor la operaţie. Dozele sumare este de 70-80 Gy.

Stadiile II si III- este indicat tratamentul combinat şi complex de Excizie a tumorii cu tratament radioterapeutic, cât şi cel chimioterapeutic (doxorubicina, ciclofosfan, ş.a.). Tumorile în aceste stadii prezintă un risc crescut de recidivă şi metastazare.

În stadiul IV este indicat tratamentul simptomatic, de jugulare a sindromului algic cu opioide şi neopioide, amputaţii la nivelul membrelor, tratament radioterapeutic (5, 12, 31).

Pronosticul tumorilor tesuturilor moi şi, în special, a sarcoamelor depinde de forma histologicaă, de stadiul tumorii. Rata de supraviețuire la 5 ani pacienţilor în funcţie de stadiu a fost de (12,13):

- 70-90% pentru std.I,
- 55-70% pentru std.II,
- 20-50% pentru std.III,
- 4-20% pentru std.IV.

Fibrosarcomul (FS)

Fig. 1. *Fibrosarcomul*

Este o tumoră malignă constituită exclusiv din proliferarea malignă a celulelor și a fibrelor derivate din fibrocit. Fibrosarcomul are o frecvenţă de aproximativ 10% dintre toate sarcoamele țesuturilor moi. Aprecierea imunohistochimică permite detectarea a mai multor varietăţi de fibrosarcoame ce este foarte important în tratamentul ulterior. Vârsta cu cea mai mare incidenţă este de 20-70 ani, poate fi întâlnită şi la copii, indiferent de apartenenţă de sex. Poate fi localizat la orice nivel al organismului, mai frecvent la nivelul coapselor, trunchi, membre (21, 24).

Simptome

Evoluţie clinică deseori e asimptomatică. Tabloul clinic este asiptomatic. Pacientul manifestă acuze doar la prezenţa tumorii, fără durere, care în dinamică creşte în timp, şi dacă sunt afectaţi pachetul nervos poate apărea durerea. Palpator se determină tumora de consistenţă fermă, imprecis delimitată, situată aproape întotdeauna profund, sub fascia superficială. Fibrosarcomul crește rapid în timp. Metastazele are loc în 60% din cazuri. Metastazele pot fi hematogene în plămâni, schelet și ficat, cât şi limfogene în ganglionii limfatici regionali (24, 29).

Diagnostic

Este bazat pe cel *ultrasonografic*- prin prezenţa tumorii, conturului neregulat, prezenţa calcinatelor, prezenţa sau absenta ganglionilor limfatici regionali afectaţi. *Angiografia*: ce determină hipervascularizația tumorii, cu vase anormale, ectaziate și cu absorbție difuză a substanței de contrast. *CT* şi *RMN* cu sau fără contrast- permite aprecierea sediului, marimii, implicării structurilor adiacente a tumorii, afectarea

ganglionilor limfatici regionali. O deosebită informativitate o are PET CT atât pre- cât şi postoperator. Examenul cito/histologic este decisiv în confirmarea diagnosticului (7,8, 16,20).

Diagnostic diferenţial (25)**:**

- Sarcomul sinovial monofazic cu celule fuziforme
- Histiocitomul fibros malign
- Leiomiosarcomul
- Neurinomul malign

Tratament

Tratamentul de bază este cel radical - chirurgical cu Rezecția lărgită. Radioterapia și chimioterapia au eficacitate modestă și inconstantă şi vor fi efectuate mai frecvent în stadiul III şi IV (22,23).

Prognostic

Va depinde de tipul histologic, de vârsta pacientului, statutul imun a pacientului, de radicalitatea tratamentul efectuat. Rata de supraviețuire la 10 ani de la diagnosticare este de 60% pentru fibrosarcomul gradul 1 și doar 2% pentru fibrosarcomul gradul 4 (13).

Liposarcomul

Este o tumoră malignă ale țesutului adipos. Clinic se manifestă prin prezența unei mase tumorale profunde localizate în țesuturile moi, indoloră, cu tendință de extindere în suprafață și profunzime. Au creștere rapidă. De regulă, sunt tumori încapsulate cu structură lobulară. Pot creşte de dimensiuni mari cu apariţia sindromului algic. Conform OMS sunt descrise 5 tipuri de liposarcoame: bine diferențiate, cu subtipuri inflamatorii, nediferențiate, mixoide, cu celule rotunde și pleiomorfice. Această tumoră poate afecta orice regiune unde este prezent ţesut. Liposarcoamele au o evoluție lentă, necesitând mulți ani pentru a atinge dimensiuni mari. Diagnosticul diferențial se face cu: lipomul, fibroxantomul cu celule clare atipice și carcinomul metastatic cu celule clare de origine renală (26, 27, 28).

2

3

Fig. 2, 3. *Liposarcomul*

Rabdomiosarcomul

Tumora malignă ce se dezvoltă din țesut muscular striat. Se localizează la nivelul membrelor superioare sau inferioare, regiunea capului și gâtului sau trunchiului. Palpator se caracterizează sub forma unui nodul dureros sau nedureros ce se extinde progresiv producând sângerare, parestezii, pareză. Diagnosticul de bazat pe cel clinic, imagistic, confirmarea este doar prin metoda cito/histologică (32, 33).

Fig. 4. *Rabdomiosarcomul*

Leiomiosarcomul

Reprezintă tumoare malignă a musculaturii netede la orice nivel al organismului. Mai frecvent este cu afectarea regiunii retroperitoneale, organele interne și vasele de sânge, uter, tractul gastro-intestinal. Debutul este adesea asimptomatic, ulterior apar senzaţii de tensiune, plenitudine epigastrală, până la durere. La nivelul tumorii pot apărea sângerări. Diagnosticul e bazat pe cel clinic, imagistic, confirmarea este doar prin metoda cito/histologică (2, 3).

Angiosarcomul

Tumoare malignă cu agresivitate crescută ce se poate dezvolta la nivelul pereților vaselor de sânge - *hemangiosarcomul* sau ale vaselor limfatice - *limfangiosarcomul*. Mai frecvent afectează ficatul, splina și rinichi, dar şi alte părţi ale corpului. La început apare sub forma unei echimoze de dimensiuni mari(formă difuză), ca un nodul de culoare albastru –negru (forma nodulară) sau ca o ulcerație cu slabă tendință la cicatrizare (forma ulcerată). În timp tumora creşte vădit, cu apariţia durerii şi a hemoragiei. Diagnosticul de bază e cel clinic, imagistic, confirmarea este doar prin metoda cito/histologică (2, 4).

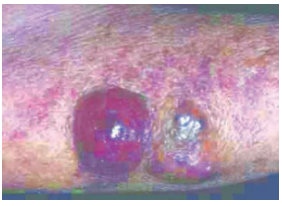


Fig. 5, 6. *Angiosarcomul*

Sarcomul Kaposi (SK)

Este un tip rar de sarcom al țesuturilor moi care se dezvoltă din celulele endoteliale ale vaselor sangvine. Primul cine a descris această tumora a fost Moritz Kaposi 1872, are o preponderenţă de sex masculin, în etate, poate fi prezentă la pacienţii cu HIV SIDA, după transplant de organe. Există patru tipuri principale de Sarcom Kaposi: tipul clasic, tipul asociat infecției HIV, tipul endemic african și tipul iatrogen, asociat terapiei imunosupresoare. Clinic se prezintă sub forma unor leziuni unice, sau

multiple, localizate mai ales pe membrele inferioare. Leziunile pot fi localizate atât la nivelul pielii cât şi extra -cutanat- plămâni, tractul gastro-intestinal, ş.a. Leziunile cutanate de SK nu afectează mucoasele şi foarte rar metastazează. Se prezintă sub aspectul unor leziuni de formă -macule, papule, plăci sau noduli. Sunt simetrice, localizate sau diseminate. Debutează sub forma unor leziuni maculare de dimensiuni mici, nedureroase şi fără acuze, de culoare roz-roșu, violet sau brun-negru. Prezintă o evoluţie lentă. Afectarea tractului gastro-intestinal este frecventă, asimptomatică, treptat poate apărea durere abdominală, greață, vomă, diaree, hemoragie sau manifestări de ocluzie intestinală. SK pulmonar, are debut asimptomatic, apoi se dezvoltă dispneea, febră, tuse refractară, bronhospasm, hemoptizii, durere. Radiografia toracică prezintă, de obicei, infiltrate difuze interstițiale, pleurezie (26,29).

Fig. 7, 8. *Sarcomul Kaposi (SK)*

Stadializare TNM (2017)

T – Tumora primară
- Tx – nu poate fi evlauată
- T0 – tumor nu poate fi evidențiată
- T1 – tumora <5 cm
- T1a – tumoră superficială
- T1b – tumoră profundă
- T2 – tumora >5 cm
- T2a – superficial
- T2b – profundă
- N – ganglioni limfatici
- Nx – nu pot fi evaluați
- N0 – nu pot fi evidențiați
- N1 – invadează cel puțin 1 ganglion
- M – metastază
- M0 – lipsa metastazelor
- M1 – metastaze la distanță

G1 – foarte bine difernțiat
G2 – bine diferențiat
G3 – moderat diferențiat
G4 – slab diferențiat

Stadiul I

I.A: G1-2, T1a-b, N0M0

I.B: G1-2, T2a, N0M0

Stadiul II

II.A: G1-2, T2a, N0M0

II.B: G3-4, T1a-b, N0M0

III.C: G3-4, T2a, N0M0

Stadiul III: G3-4, T2b, N0M0

Stadiul IV: (orice G, orice T N1 M0), (orice G, orice T, orice N, M1)

În funcție de dimensiunea tumorii A (tumoră cu diametrul sub 5 cm) și B (tumoră cu diametrul peste 5 cm). Diagnosticul SK este pus în baza datelor clinice- leziunilor unice sau multiple, în baza acuzelor, biopsiei cu histologie ulterioară. Suplimentar în cazul suspecţiei de metastazare limfatica sau hematogenă se indică investigaţii suplimentare (34,36).

Tratamentul SK

Va depinde de numărul leziunilor, extinderea, gravitatea și localizarea acestora, implicarea viscerală și nu în ultimul rând, de considerente cosmetice. Pentru formele cutanate se indică tratamentul chirurgical, criodistrucţia tumorii, laseroterapie, radioterapia (este radiosensibil la toate formele de SK). Pentru formele viscerale, asociate cu metastaze, în cazul avansării procesului, se indică chimioterapia cu: bleomiocină, daunorubicin, doxorubicină, vincristină, paclitxel, docetaxel, vinblastine și etoposid (35, 37).

Prognosticul sarcoamelor cutanate depinde de stadiul patologiei. Rata de supraviețuire este de 75% pentru stadiul I, pentru stadiul II 55% și 29 % pentru stadiul III. Supraviețuirea la 5 ani pentru stadiul IV este <20%, doar un număr mic de pacienți decedează în 6-12 luni (38).

Bibliografie

9. Dai Cin P. Soft tissue tumors: an overview. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. January 2003
10. Sarcoamele de părţi moi ale adultului, în Terapia Cancerului, elemente fundamentale de diagnostic si tratament multimodal, Bild E. şi al, Iaşi 2003
11. Tîbîrnă Gh., Ghid clinic de oncologie, pag. 132 - 154, Chişinău 2003
12. Wong, T., J.A. McGrath, and H. Navsaria, The role of fibroblasts in tissue engineering and regeneration. Br J Dermatol, 2007. 156(6): p. 1149-55.
13. Krishnan, B., G. Khanna, and D. Clohisy, Gene translocations in musculoskeletal neoplasms. Clin Orthop Relat Res, 2008. 466(9): p. 2131-46.
14. Zahlten-Hinguranage, A., et al., Equal quality of life after limb-sparing or ablative surgery for lower extremity sarcomas. Br J Cancer, 2004. 91(6): p. 1012-4.

15. Antonescu, C.R. and R.A. Erlandson, Fibrosarcoma mimicking plasmacytoma or carcinoma: an ultrastructural study of 4 cases. Ultrastruct Pathol, 2001. 25(1): p. 31-7.

16. Wright, E.H., et al., Functional and oncological outcomes after limb-salvage surgery for primary sarcomas of the upper limb. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2008. 61(4): p. 382-7.

17. Angiero, F., et al., Fibrosarcoma of the jaws: two cases of primary tumors with intraosseous growth. Anticancer Res, 2007. 27(4C): p. 2573-81.

18. Chidzonga, M.M. and L. Mahomva, Sarcomas of the oral and maxillofacial region: a review of 88 cases in Zimbabwe. Br J Oral Maxillofac Surg, 2007. 45(4): p. 317-8.

19. Gosau, M., et al., Fibrosarcoma of the childhood mandible. Head Face Med, 2008. 4: p. 21.

20. Herrera, A.F., et al., Simultaneous occurrence of 2 different low-grade malignancies mimicking temporomandibular joint dysfunction. J Oral Maxillofac Surg, 2007. 65(7): p. 1353-8.

21. Kuhn, F.A. and A.R. Javer, Low-grade fibrosarcoma of the anterior skull base: endoscopic resection and repair. Am J Rhinol, 2003. 17(6): p. 347-50.

22. Yamaguchi, S., et al., Sarcomas of the oral and maxillofacial region: a review of 32 cases in 25 years. Clin Oral Investig, 2004. 8(2): p. 52-5.

23. Rubino, C., et al., Radiation dose and risk of soft tissue and bone sarcoma after breast cancer treatment. Breast Cancer Res Treat, 2005. 89(3): p. 277-88.

24. Sheppard, D.G. and H.I. Libshitz, Post-radiation sarcomas: a review of the clinical and imaging features in 63 cases. Clin Radiol, 2001. 56(1): p. 22-9.

25. https://www.csid.ro/boli-afectiuni/hematologie/fibrosarcom-cauze-simptome-tratament-18171136

26. https://ro.wikipedia.org/wiki/Fibrosarcom

27. https://ro.wikipedia.org/wiki/Liposarcom

28. https://www.humanitas.net/ro/diseases/liposarcom/

29. http://sarcomahelp.org/liposarcoma.html

30. http://www.cancer.org/cancer/sarcomaadultsofttissuecancer/detailedguide/sarcoma-adult-soft-tissue-cancer-what-causes

31. Robbins Basic Pathology, 9th Edition- Vinay Kumar, Abdul K. Abbas, Jon C. Aster-pg.792

32. http://www.asociatiapavel.ro/sarcomul-de-tesut-moale

33. Rhabdomyosarcoma - Childhood: Symptoms and Signs, link: http://www.cancer.net/cancer-types/rhabdomyosarcoma-childhood/symptoms-and-signs

34. How Is Rabdomyosarcoma Dagnosed?, link: https://www.cancer.org/cancer/rabdomyosarcoma/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html
35. What Is Kaposi Sarcoma?,link: https://www.cancer.org/cancer/kaposi-sarcoma/about/what-is-kaposi-sarcoma.html
36. Kaposi's sarcoma, link: https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/soft-tissue-sarcoma/types/which-treatments-are-used-for-kaposis-sarcoma
37. Kaposi Sarcoma, link: https://www.merckmanuals com/professional/dermatologic-disorders/cancers-of-the-skin/kaposi-sarcoma
38. Kaposi Sarcoma Treatment (PDQ®)–Patient Version, link: https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/patient/kaposi-treatment-pdq
39. Kaposi sarcoma, link: http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/soft-tissue-sarcoma/soft-tissue-sarcoma/types-of-soft-tissue-sarcoma/blood-and-lymph-vessel-tumours/kaposi-sarcoma/?region=onhttps://clinicaoncologieseverin.ro/ro/despre-cancer/tipuri-de-cancer-pentru-medici/sarcomul-de-tesuturi-moi/sarcom-de-tesuturi-moi/

10.2. TUMORI OSOASE

Ion Mereuţă, Veronica Şveţ

Tumorile osoase sunt neoformaţiuni de origine celulară sau tisulară, autonome şi progresive. Ele se împart în: tumori benigne şi tumori maligne.

Epidemiologie. Tumorile maligne ale oaselor reprezintă 1%. În structura maladiilor oncologice Incidenţa tumorilor osoase maligne în Republica Moldova este de 0,7‰, ceea ce constituie 32 de bolnavi primari anual, mortalitatea reprezentând 0,4-0,8% din totalul mortalităţii oncologice. În structura tumorilor maligne ale oaselor pe locul întâi se plasează Sarcomul osteogenic 50-60%, pe locul al doilea se află Sarcomul Ewing, urnat de condrosarcom, fibrosarcom şi altele. Tumorile primare maligne ale oaselor se întâlnesc la orice vârstă, dar cel mai frecvent în limitele vârstei de 15-40 ani. După datele unor autori cel mai des se îmbolnăvesc copiii, adolescenţii şi persoanele până la 20 ani. Asfel osteosarcomul, forma litică, se întâlneşte după pubertate (15-20 ani), ca şi tumora Ewing; tumora cu celule gigante apare cazuistic de rar înainte de pubertate; Condrosarcomul apare de obicei după 35 de ani, iar mielomul multiplu după 45-50 de ani (1, 6,13)

Etiologie. Factori de risc: pot fi împărţiţi în cei exogeni şi endogeni. Dintre cei exogeni fac parte factorii fizici, chimici şi biologici, aşa cum ar fi:

a. agenţi cancerigeni fizici - reprezentaţi de radiaţii ionizante şi cele ultraviolete;

b. agenţi cancerigeni chimici- pesticide, agenţi anchilanţi, solvenţi organic-arseniu, benzene, ş.a.;

Factori endogeni:

c. agenţi cancerigeni biologici- virusurile;

d. statutul imunologic- pacienţii cu stări imunodeficitare, HIV SIDA, stari după transplante de organe.

Un rol important il constituie *traumatismul,* cu localizarea frecvent la nivelul oaselor tubulare lungi şi la oasele centurii pelviene. În cazul tumorilor benigne, raportul femei / bărbaţi îl constituie 1:1, iar în cel al tumorilor maligne este de 2:1. (5,14)

Simptome

Clinic (17): Debutul bolii poate fi adesea asipmtomatic. Manifestările clinice sunt durerea, tumefacţia locală, atrofie musculară, adenopatia, fractură spontană după o mişcare neînsemnată.

Durerea este simptomul cel mai frecvent, caracterizată prin intensitate de la foarte mică, jenă, până la dureri persistente, permanente, care cresc în dinamică. Durerea

poate fi locală în proiecţia tumorii cât şi cu iradiere în alte zone, oferind aspectul difuz al durerii, imprecise. În cazul implicării de către tumoră a pachetului nervos poate conduce la pareză, parestezie, impotenţă functională.

Tumefacţia -un semn relativ, cu aprecierea sediul tumorii, creşterea şi invazia tumorii. Tumefacţia regională se întâlneşte în tumorile benigne, localizate superficial (osteom, osteocondrom, etc.) sau în cazul tumorilor maligne. Un semn important este atrofia musculară segmentară cauzată de inactivitatea antalgică.

Fractura spontană apare mai des în tumorile diafizare şi se dezvoltă ca urmare a unui traumatism nesemnificativ.

Adenopatia regională - prezenta în Sarcomul Ewing, mai rar în alte tipuri de tumori osoase maligne.

- tumora frecvent întâlnită, poate avea caracter de „osteom unic" sau „osteom multiplu".

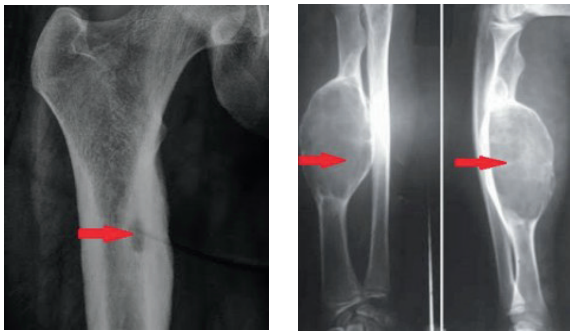
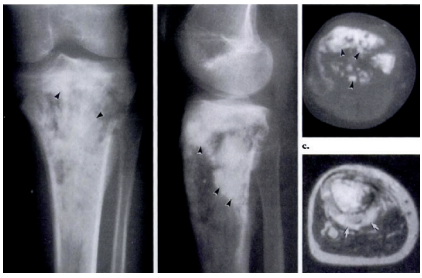


Fig. 1, 2. *Osteom*

Osteosarcom (sarcom osteogenic, sarcom osteoblastic, osteo-condro-fibromixosarcom)

Tumora este bine delimitată, şi poate fi prezentat în două aspecte: osteom compact şi osteom spongios. Diagnosticul se stabileşte prin intermediul Rentghenografiei sau CT. Pronosticul e favorabil.



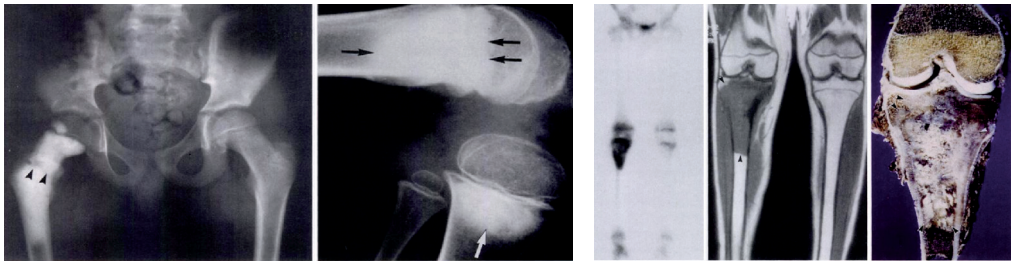


Fig. 3, 4, 5. *Osteosarcom*

Afecteaza de obicei, genul masculin, la vârsta tânără cuprinsă între 10-25 ani. Localizarea predilectă sunt oasele lungi ca femurul, tibia, humerusul, ultimul loc fiind ocupat de oasele craniului şi ale trunchiului. Se prezintă ca o tumoră voluminoasă,

mozaică, cu focare hemoragice şi necrotice, oferind aspectul unei leziuni pseudochistice. E format din travee osoase şi osteoide, zone mixoide, insule de celule cu caracter sarcomatos hemoragii şi zone de necroză tumorală. Se disting 2 tipuri microscopice: sarcom osteogenic şi sarcom. Pronosticul e sever iar supravieţuirea la 5 ani este sub 5% (10, 11).

Condrom

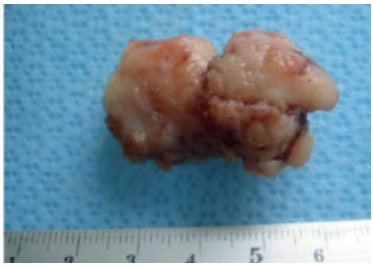


Fig. 6, 7, 8. *Condrom*

- sunt mai multe tipuri de condrom: encondrom, econdrom, condrom solitar, condrom multiplu. Poate fi întâlnită atât la femei cât şi bărbaţi, la orice vârsta, cu afectarea oaselor extremităţilor (falange şi metacarpiene) şi metafiza oaselor lungi. Simptomele comune sunt: durerea, tumefacţia, fracturile patologice. Tumora are aspect lobulat, cartilaginos, alb albăstrui (1, 17).

Osteocondromul (osteocondrom solitar, exostoză osteocartilaginoasă solitară**)**

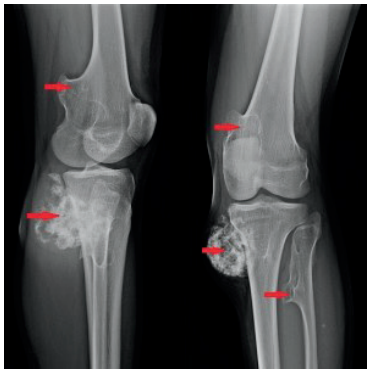


Fig. 9, 10. *Osteocondrom*

- aceasta tumoră e frecventă, constituind aproximativ 43% din tumorile benigne ale osului. Aceasta afectează oasele lungi (metafiza fertilă a osului), omoplatul, aripa osului iliac sau coastele. Simptomele obişnuite sunt: tumefacţia paraarticulară, jenă la miscare. Tumora poate fi sesilă sau pediculată, de diferite mărimi. Poate avea trei straturi: periferic cartilaginos, central osos, baza de implantare (15, 17)

- se întâlneşte în 13% din tumorile maligne ale osului şi afectează preponderent sexul masculin, la vârsta adultă cu afectarea oaselor bazinului, coastelor, omoplatului şi extremităţii superioare a femurului şi a humerusului. Din punct de vedere morfo-clinic se disting următoarele forme: centrală (pe oasele lungi); periferică (pe oasele plate); primitivă; secundară (pe fondul unei boli osoase preexistente). Condrosarcomul are aspect cartilaginos, cu zone de necroză şi spicule osoase (11, 13).

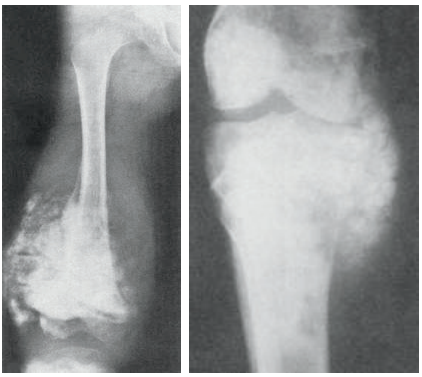


Fig. 11. *Condrosarcomul*

Sarcomul Ewing (reticulosarcom osos, mielom endotelial, endoteliom al osului)

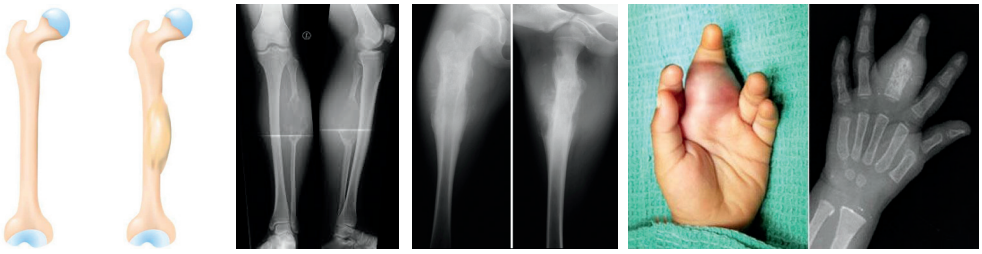


Fig. 12, 13, 14. *Sarcomul Ewing*

Se întâlneşte la vârstă tânără, 9 din 10 cazuri, până la 40 ani, cu predilecţie pentru sexul masculin. Are un prognostic sever şi supravieţuire rezervata. Localizarea este la nivelul metafizei oaselor lungi (femur, humerus), mai rar pe oasele plate sau scurte. Simptomele clasice sunt: durere continuă sau intermitentă cu acutizarea nocturnă, febră, anemie, VSH accelerat. Tumora poate avea mai multe sedii, cu afectarea de la centrul osului spre periferie. Tumora are aspect osteolitic şi osteogenic totodată Sarcomul Ewing este alcătuit din celule uniforme cu nucleu rotund sau ovalar, mitoze rare, citoplasmă slab delimitată, conţinând glicogen. Diagnosticul diferenţial se face cu sarcomul osteolitic, carcinomul metastatic, mielomul atipic sau sarcomul cu celule reticulare (2, 9).

Chistul osos solitar (boala Mikulicz)

- tumoră frecventa în perioada copilăriei şi adolescenţei timpurii. Afectează metafiza superioară a oaselor lungi (humerus, femur, tibia). Deseori este depistată după un traumatism neînsemnat, cu dezvoltarea unei fracturi patologice. Se prezintă un chist solitar, cu suprafaţa osoasă discretă şănţuită, ce conţine lichid. Chistul poate fi multicameral. Osul are, în general, caracter de os spongios. La evoluţia tumorii

poate apărea fractură patologică sau deformări osoase. Diagnosticul poate fi stabilit în baza datelor rentghenologice, CT, prezenţa semnelor de osteoliză, fractură patologică. Diagnosticul diferenţial se face cu fibrom, chistul anevrismal (4, 10).

Diagnosticul tumorilor oaselor se stabileşte în baza (3, 9, 14, 17):

1. Datelor anamnestice şi clinice**;**
2. Criteriilor biologice;
3. Criteriilor radiologice;
4. Criteriilor anatomo-patologice.

Fig. 15. *Chistul osos solitar*

1. Datele anamnestice şi clinice. Diagnosticul tumorilor osoase începe cu anamneza pacientului şi istoricul actualei boli, circumstanţele apariţiei a unor semne şi/sau simptome, acuzele pacientului. De multe ori tabloul clinic este asimptomatic sau foarte sărac. Cea mai caracteristică este durerea care poate fi variabilă de la jenă până la dureri paroxistice, cu manifestări nocturne, uneori imposibil de apreciat cu exacticitate localizarea durerii, cu sau fără iradiere. Alte criterii clinice sunt tumefierea locală, atrofia musculară cu dezvoltarea impotenţei funcţionale, adenopatia regională, inflamaţia şi edemul la nivelul tumorii, cu tensiunia ţesuturilor din jur, cum ar fi în sarcomul Ewing, manifestări articulare- prin limitarea mişcărilor, impotenţa funcţională, fracturi spontane.

La suspecţia a patologiei osoase este extrem de importante metodele radiologice de examinare.

2. Criterii biologice. Poate fi apreciat nivelul VSH-lui accelerat în analiza generală de sânge, hiperpotasemia şi hipocalciemia, proteina totală scăzută, albuminemia, iar fibrinogenul şi gama-globulina crescută. Fosfataza alcalina poate fi ridicată, mai ales în special în cazul osteosarcomului, iar prezenţa lactatdehidrogenazei crescute este indice pentru sarcomul Ewing, asociat cu leucemie. Imunihistochimia este foarte importantă in diagnosticul tumorilor osoase şi rerspectiv în tratamentul acestora.

3. Criteriilor radiologice. Se recomandă **Radiografia** în două incidenţe cu detectarea tumorii, aprecierea naturii sale de benignă sau malignă , evolutia si agresivitatea acesteia. Reacţia osului în prezenţa unei tumori poate fi de: osteoliză, osteocondensare sau osteogeneză periostală reacţională.

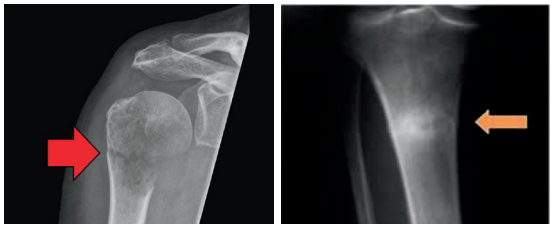


Fig. 16. *Radiografia scheletului*

Osteoliză geografică tip l B - fără scleroză periferică - osul sănătos ce înconjoară leziunea are o densitate normală, acest tip de osteoliză se remarcă în unele tumori din grupa I A, cît şi în tumori cu celule gigante, condroblastom şi chist anevrismal. Această osteoliză fără scleroză marginală sugerează o evoluţie tumorală mai rapidă. Osteoliză geografică tip I C - cu contururile imprecise. Această osteoliză demonstrează o formă tumorală cu evoluţie rapidă, agresivă, cum ar fi osteosarcoame, fibrosarcoame, tumori cu celule gigante agresive. Osteoliză pătată, în care osul apare ca "mîncat de molii (de carii)", formată de multe pete lacunare confluiente, ce distrug cortexul, fracturându-1.

Asemenea aspecte se întâlnesc în osteomielită, histiocitoză X, limfosarcoame. Osteoliză punctată se prezintă ca mici „găuri" în ţesutul osos compact, care uneori rămân neobservate radiologic la început. Acest tip de osteoliză poate să evolueze rapid, ca în afecţiunile metabolice, inflamatorii, hiperparatiroidii. Osteoliză de tip mixt reprezintă o asociere între tumora anterioare, dar cu o evoluţie mai rapidă.

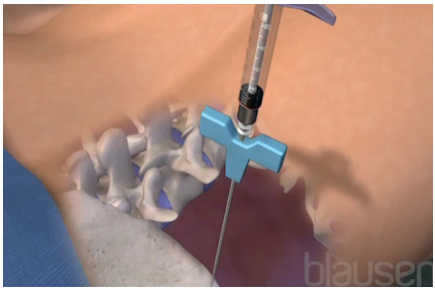
CT şi RMN - determină marginile leziunii, extensia locală a tumorii, extensia în canalul medular şi în părţile moi, densitatea, raportul tumorii cu vasele sanguine, nervii şi viscerele din vecinătate şi cu cavitatea articulară.

Scintigrafia osoasă este importantă în acest caz, deoarece putem aprecia schimbările la nivelul întregului schelet şi a schimbărilor ce nu pot fi vazute prin rentghenografie. Investigaţia e utilă, în special, în determinarea eficacităţii post -tratamentului chimio/radioterapeutic.

Fig. 17. *Scintigrafia osoasă*

Arteriografia, limfografia şi flebografia- sunt indicate pentru a determina extinderea procesului tumoral, raportul tumorii cu vasele sanguine şi limfatice, astfel în tumorile maligne reţeaua vasculara va fi bogată, anarhică, infiltrate în tumoră ce formează lacune sanguine.

Biopsia osoasă cu examenul histologic şi citologic joacă un rol primordial în stabilirea diagnosticului de bază.



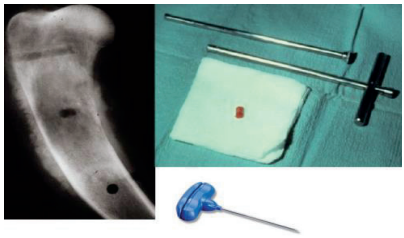


Fig. 18, 19. *Metodă de Trepanobiopsie*

Clasificarea histologică (7, 9) (O. M. S. - 2017)

I. Tumori formatoare de os:
   A. Benigne:
      1. Osteomul
      2. Osteomul osteoid şi osteoblastomul benign
   B. Maligne:
      1. Osteosarcomul (sarcomul osteogenic) - central; - periferic;
      2. Osteosarcomul juxtacortical (osteosarcomul parosteal)
      3. Osteoblastomul malign

II. Tumori formatoare de cartilaj:
   A. Benigne:
      1. Condromul
      2. Osteocondromul (exostoza osteo-cartilaginoasă)
      3. Condroblastomul (condroblastomul benign, condroblastomul epifizal)
      4. Fibromul condromixoid
   B. Maligne:
      1. Condrosarcomul (primar, secundar)
      2. Condrosarcomul juxtacortical
      3. Condrosarcomul mezenchimal
      4. Condrosarcomul clar-celular

III. Tumora cu celule gigante (osteoclastomul, osteoblastoclastomul)

IV. Tumori ale măduvei osoase
   - sarcomul Ewing
   - reticulosarcomul osului
   - limfosarcomul osului
   - mielomul, plasmocitomul

V. Tumori vasculare
   A. Benigne
      - hemangiomul
      - limfangiomul
      - glomangiomul
   B. Intermediare
      - hemangioendoteliomul
      - hemangiopericitomul

C. Maligne

- angiosarcomul

VI. Alte tumori ale ţesutului conjunctiv

A. Benigne

- fibromul desmoid
- lipomul

B. Maligne

- fibrosarcomul
- liposarcomul
- histiocitomul fibros malign
- mezenchimomul malign
- sarcomul nediferenţiat

VII. Alte tumori

- cordomul
- adamantinomul oaselor tubulare lungi
- neurilemomul (neurinoame, schwanoame)
- neurofibroame

VIII. Tumori neclasificate

IX. Leziuni pseudotumorale

- chistul osos solitar (simplu şi unicameral) chistul anevrismal
- chistul juxtaarticular (nodul interosos)
- lacuna fibroasă metafizară (fibrom neosificant)
- granulomul eozinofil
- displazia fibroasă
- miozita osificantă
- tumora brună din hiperparatiroidism

G - diferenţierea histopatologică

Grad jos de malignitate		$^{G}1$
	G_1	G_2
Grad înalt de malignitate	G_2	G_3
	G_3	G_4

Notă: Sarcomul Ewing se clasifică ca tumoră cu malignitate înaltă

Tumori osteo-cartilaginoase

Benigne:

- Condrom al ţesuturilor moi

Maligne:

- Condrosarcom mezenchimal
- Osteosarcom extrascheletal
- Tumori de origine neclară

Benigne:

- Mixom intramuscular
- Mixom juxta-articular
- Angiomixom ”agresiv” profund
- Tumoră hialinizantă pleomorfă angiectatic
- Timom hamartomatos ectopic

Intermediare (cu metastazare rară):

- Histiocitom fibros angiomatoid
- Tumor fibromixoid osificant – inclusiv atipic/malign
- Tumori mixte
- Mioepiteliom/paracordom

Maligne:

- Sarcom sinovial
- Sarcom epitelioid
- Sarcom alveolar
- Sarcom al ţesuturilor moi cu celule clare Condrosarcom mixoid extrascheletal - tip “Cordoid”
- Tumori neuroectodermale primitive (TNEP)/tumora Ewing extrascheletal
- TNEP periferic
- Tumoră Ewing extrascheletal
- Tumoră desmoplastică cu celule rotunde mici
- Tumoră rabdoidă extra-renal
- Mezenchimom malign
- Neoplasme cu diferenţiere celulară epitelioidă perivasculară
- Tumoră miomelanocitar cu celule clare
- Sarcom al intimei

Clasificarea clinică TNM **(3) (Geneva, 2017)**

T-Tumora primară

TX Tumora primară nu poate fi evaluată

TO Nu există dovezi ale tumorii primare

Scheletul apendicular, trunchiul, craniul şi oasele faciale

TI Tumoră de 8 cm sau mai puţin în dimensiunea maximă

T2 Tumoră mai mare de 8 cm în dimensiunea maximă

T3 Tumoră discontinuă la nivelul localizării osoase primare

Coloana vertebrală

T1 Tumoră limitată la un singur segment vertebral sau la două segmente vertebrale adiacente

T2 Tumoră limitată la trei segmente vertebrale adiacente

T3 Tumoră limitată la patru segmente vertebrale adiacente

T4a Tumora invadează canalul spinal

T4b Tumora invadează vasele adiacente sau există tromboză tumorală a vaselor adiacente

Pelvisul

T1 a Tumoră de maximum 8 cm, limitată la un singur segment pelvian, fără extensie extraosoasă

T1 b Tumoră mai mare de 8 cm, limitată la un singur segment pelvian, fără extensie extraosoasă

T2a Tumoră de maximum 8 cm, limitată la un singur segment pelvian şi cu extensie extraosoasă sau limitată la două segmente pelviene adiacente, fără extensie extraosoasă

T2b Tumoră mai mare de 8 cm, limitată la un singur segment pelvian şi cu extensie extraosoasă sau limitată la două segmente pelviene adiacente, fără invazie extraosoasă

T3a Tumoră de maximum 8 cm, limitată la două segmente pelviene, cu extensie extraosoasă

T3b Tumoră mai mare de 8 cm, limitată la două segmente pelviene, cu extensie extraosoasă

T4a Tumoră care implică trei segmente pelviene adiacente sau care traversează articulaţia sacroiliacă până la neuroforamenul sacral

T4b Tumoră care înglobează vasele iliace externe sau există tromb tumoral în vasele pelviene mari

N - Ganglionii limfatici regionali

NX Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluaţi

NO Nu există metastaze în ganglionii limfatici regionali

N1 Metastaze în ganglionii limfatici regionali

M - Metastaze la distanţă

MO Nu există metastaze la distanţă

Ml Metastaze la distanţă

M1 a Plămân

Mlb Alte metastaze la distanţă

CLASIFICAREA **R** (tumoare reziduală)

Lipsa sau prezenţa tumorii reziduale după tratament se descrie ca **R**

R_x -tumora reziduală nu poate fi apreciată

R_0 - nu este tumoră reziduală

R_1 - microscopic se determină tumoră restantă

R_2 - macroscopic se determină tumoră restantă

CLASIFICAREA CONFORM STADIALIZĂRII

Stadiul IA	T_1	N_0, N_x	M_0	Grad jos de malignitate
Stadiul IB	T_2	N_0, N_x	M_0	Grad jos de malignitate
Stadiul IIA	T_2	N_0, N_x	M_0	Grad înalt de malignitate
Stadiul IIB	$^{T}2$	N_0, N_x	$^{M}0$	Grad înalt de malignitate
Stadiul III	$^{T}3$	N_0, N_x	$^{M}0$	Orice grad de malignitate
Stadiul IVA	Orice T	N_1, N_x	$^{M}1a$	Orice grad de malignitate
Stadiul IVB	Orice T Orice T	$^{N}1$ Orice N	Orice M M1b	Orice grad de malignitate Orice grad de malignitate

Tratament al tumorilor oaselor (3, 5, 11, 17, 30)

Tratamentul include efectuarea intervenţiei chirurgicale, chimioterapiei şi radioterapiei în volum prevăzut de Protocolul Clinic Naţional. La persoanele cu patologii concomitente grave se aplică numai chimioterapia şi/sau radioterapia în volum paliativ, sau tratament simptomatic la locul de trai.

Măsurile terapeutice includ:

1) Terapia antalgică
2) Tratamentul chirurgical
3) Tratamentul radioterapic
4) Tratamentul chimioterapic
5) Tratamentul de susţinere

Criteriile principale de elaborare a tacticii de tratament sunt în funcţie de forma morfologică, particularităţile biologice ale tumorii, gradul de malignizare, dimensiunile tumorii, localizarea şi răspîndirea ei, vârsta şi maladiile concomitente ale pacientului.

Tratamentul chirurgical în tumorile osoase benigne se prezintă prin:

- Rezecţii marginale cu sau fără plastia defectului
- Rezecţii segmentare
- Rezecţii segmentare şi plastia defectului cu alosemiarticulaţii sau cu endoproteze metalice
- Rezecţii laminare, inelare

Tratamentul chirurgical în tumorile osoase maligne:

1. Amputaţiile şi exarticulaţiile (inlusiv amputaţia iterscapulo - toracică, amputaţia sau exarticulaţia interilioabdominală şi altele),
2. Operaţiile organomenajante cu rezecţia segmentară fără aloplastia defectului (în cazul localizării tumorii în regiunea osului fibular, ulnar, stern, coaste, oasele plantei şi mîinii)
3. Rezecţia segmentară a osului şi substituirea unimomentană a defectului cu auto-transplant, alotransplantat sau endoprotezare.
4. Extirparea întregului os afectat şi substituirea defectului cu alotransplant, endoproteză sau fară substituirea lui.

Principiile de bază ale tratamentului:

I. Metoda chirurgicală se aplică în cazul tumorilor benigne şi tumorilor maligne înalt diferenţiate cum ar fi condrosarcomul, fibrosarcomul, sarcomul parosteal.

II. Tratamentul combinat şi complex cu intervenţia chirurgicală se aplică în cazul sarcomului osteogenic, histiocitoinului fibros malign, tumori cu diferenţiere joasă (fibrosarcomul, etc.), osteoblastoclastomul.

III. Tratamentul complex cu includerea radio- şi chimioterapiei (în unele cazuri cu asocierea tratamentului chirurgical) sarcomul Ewing, mielomul multiplu sau solitar, limfosarcoamele oaselor.

Tratamentul **Radioterapeutic** (RT) - ***Criteriile de spitalizare în secţii specializate de radioterapie.***

- Diagnosticul stabilit morfologic
- Prezenţa indicaţiilor pentru tratament specific antitumoral radiant
- Starea generală, ce permite efectuarea tratamentului specific
- Lipsa patologiilor concomitente pronunţate (decompensate)
- Indicii de laborator – în limitele admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific.

Radioterapia preoperatorie

Se aplică la pacienţii cu intervenţii chirurgicală planificată dacă după două cure de chimioterapie de inducere, regresia componentului moale tumoral este mai < 50%. Începutul radioterapiei preoperatorii se recomandă ca la a 6-ea săptamână de la începutul tratamentului. DZ-2Gy, DS-46-50Gy. În volumul iradierii este inclusă tumoarea şi 4-6 cm ţesuturi adiacente.

Radioterapia postopratorie

Indicaţiile pentru aplicarea RT postoperatorii se determină în în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale (radicală, neradicală) şi de sensibilitatea tumorii la preparatele citostatice. **Dozele RT:**

- rezecţia în limitele tumorii-DS-60-66Gy;

- rezecţia marginală în caz de sensibilitate înalta la chimioterapie-DS-46-50Gy;

- rezecţia marginală în caz de sensibilitate joasă la chimioterapie DS-56-60Gy;

- rezecţia radicală în caz de sensibilitate înaltă la chimioterapie-RT nu se aplică;

- rezecţia radicală în caz de sensibilitate joasă la chimioterapie-DS-46-50Gy.

RT se iniţiază după a două cură de chimioterapie adjuvantă (a 6-ea cură chimioterapie de la începutul tratamentului) la a 19-20 săptămână. Dacă intervenţia chirurgicală nu se efectuiază RT se începe imediat după 4 cure de chimioterapie cu DS 60-66 Gy, DZ-2 Gy. Volumul de iradiere poate fi limitat de tumoră, dimensiunile căruia sunt stabilite după datele rentghenografiei, nu mai puţin de 5 cm de la ţesuturi sănătoase a osului şi 1cm de ţesuturi moi adiacente.

St. IV (oricare TN0M1a-b) RT se va efectua:

- la focarul tumoral primar DS-56-66Gy;
- în caz de Mt în plamâni-RT pe tot volumul ambilor plămâni (pe rând) DS-3,3 Gy de 3 ori pe săptămână (peste o zi), DS-13,2 Gy şi suplimentar iradierea locală a metastazelor cu DS până la 30 Gy.
- la Mt în oase –iradiere locală (DZ-4Gy, DS-28Gy.)

Tratamentul chimioterapic este indicaţie pentru tumorile maligne, începând cu stadiul II, în cazul metastazelor limfo/hematogene: sunt utilizate următoarele scheme de tratament:

- Cisplatină+Doxorubicină;
- Vincristină+Metotrexat+ Calcium folinat, +Doxorubicină;
- Bleomicină+Dactinomicină+Ciclofosfamidă;
- Doxorubicină+Cisplatină+Ifosfamidă+Uromitexan;
- Doxorubicină+Ifosfamidă+Uromitexan.

Evoluţia şi prognosticul

Evoluţia tumorilor osoase va depinde de urmatoarele principii- în cazul în care ele sunt benigne- pronosticul va fi favorabil, iar în cazul în care vor fi maligne- va depinde de tipul histologic, de stadiul bolii, de prezenţa metastazelor la distanţă pronisticul va fi rezervat.

Bibliografie

1. Handghissalatas Spiridon G., Investigaţii anatomopatologice în tumorile osoase, Editura Medicală, Bucureşti, 1995.
2. Нейштадт Э.Л., Маркочев А.Б. «Опухоли и опухолеподобные заболевания костей». Санкт-Петербург. 2007 с. 341.
3. Dai Cin P. Soft tissue tumors: an overview. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. January 2003
4. Sarcoamele de părţi moi ale adultului, în Terapia Cancerului, elemente fundamentale de diagnostic si tratament multimodal, Bild E. şi al, Iaşi 2003
5. Tîbîrnă Gh., Ghid clinic de oncologie, pag. 132 - 154, Chişinău 2003
6. Трапезников Н.Н., Амирасланов А. Т., Щербаков С. Д. Органосохраняющие и реконструктивные операции в онкологии Тезисы Всесоюзной конференции Томск 1991 С. 129-131
7. Махсон А. Н., Об адекватной хирургии в костной онкологий, Москва, «Медицина», 1991.
8. Зацепин С.Т., «Костная патология взрослых», Москва, «Медицина», 2001.
9. Protocol clinic naţioanl 2018
10. Cobzac V., Beţişor A., Ţăruş A., Croitor P., Madan V., Croitor Gh. Rezultate comparative a tratamentului fracturilor deplasate de col femural. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. Nr. 4(49) / 2015 / ISSN 1857-0011
11. Madan V., Hadîrcă E., Beţişor A., Cobzac V., Vistovschii A., Croitor P. , Hîncota D., Croitor Gh. Managementul fracturilor de calcaneuBuletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe MedicaleNr. 4(49) / 2015 / ISSN 1857-0011

CAPITOLUL XI

HEMOBLASTOZELE

11.1. HEMOPATIILE MALIGNE

Robu Maria

Hemopatiile maligne prezintă un grup de tumori maligne care se dezvoltă din celulele ţesutului hematopoietic.

Celulele hemopoietice sunt situate în măduva oaselor şi extramedular. Hemopatiile maligne se clasifică în leucemii şi limfoame maligne.

Leucemiile sunt tumori maligne care se dezvoltă din celulele hematopoietice situate în măduva oaselor. Limfoamele maligne sunt tumori care se dezvoltă din celulele hematopoietice situate extramedular.

Leucemiile se împart în acute şi cronice în conformitate cu substratul morfologic. În leucemiile acute substratul morfologic îl constituie celulele blastice, iar în leucemiile cronice – celulele mature şi în stare de maturizare.

Ultima clasificare a hemopatiilor maligne, care include şi aspectele imunofenotipice, citogenetice este clasificarea OMS a tumorilor ţesutului hematopoietic şi limfoid, actualizată în 2016 (11).

Clasificarea neoplasmelor ţesutului hematopoietic şi limfoid, OMS, 2016

Neoplasme mieloide

Leucemie mieloidă cronică, cromozom Philadephia pozitiv {t(9;22 (q34;q11}, {BCR/ABL}

Leucemie neutrofilică cronică

Leucemie eozinofilică cronică /Sindrom hipereozinofilic

Mielofibroză cronică idiopatică

Policitemia vera

Trombocitemie esenţială

Boală mieloproliferativă, neclasificabilă

Boli mielodisplazice / mieloproliferative

Leucemie mielomonocitară cronică

Leucemie mieloidă cronică atipică

Leucemie mielomonocitară juvenilă

Sindroame mielodisplazice

Anemie refractară

Anemie refractară cu sideroblaşti inelari

Anemie refractară fără sideroblaşti inelari

Citopenie refractară (sindrom mielodisplazic) cu displazie multilineară

Anemie refractară (sindrom mielodisplazic) cu exces de blaşti

Sindrom 5q- (cu deleþie 5q)

Sindrom mielodisplazic, neclasificabil

Leucemii mieloide acute (AML)

AML cu translocaþii citogenetice recurente

AML cu {t(8;21)(q22;q22)},{AML 1(CBF-alfa)/ETO} 9866/

Leucemie promielocitară acută {AML cu t(15;17)(q22;q11-12} şi variante, {PML/RAR-alfa}

AML cu eozinofile medulare neobişnuite {inv(16) (p13;q22} sau {t(16;16) (p13,q11)}, {CBFb/MYH11} 9897/3

AML cu anormalităþi 11q23 {MLL}

AML cu displazie multilineară

AML precedată de sindrom mielodisplazic

AML neprecedată de sindrom mielodisplazic

AML şi sindroame mielodisplazice, secundare terapiei

Secundar terapiei cu agenți alchilanþi

Secundar terapiei cu epipodophylotoxină

Alte tipuri

AML neîncadrate în alte categorii

AML cu diferenþiere minimă

AML fără maturare

AML cu maturare

Leucemie mielomonocitară acută

Leucemie monocitară acută

Leucemie eritroidă acută

Leucemie megacariocitară acută

Leucemie bazofilică acută

Panmieloză acută cu mielofibroză

Leucemii bifenotipice acute

Neoplasme limfoide

Neoplasme cu celule B mature:

Leucemia limfocitară cronică/limfomul limfocitic cu celule mici;

Limfocitoza monoclonală cu celule B;

Limfomul de zonă marginală splenică;

Leucemia cu celule păroase;

Leucemia/limfomul splenic cu celule B, neclasificat:

Limfomul cu celule B mici, difuz, de pulpă roşie splenică;

Varianta de leucemie cu celule păroase;

Limfomul limfoplasmocitar:

Macroglobulinemia Waldenström;

Gammapatia monoclonală cu semnificaţie nedeterminată, IgM;

Boala lanţurilor grele μ;

Boala lanţurilor grele γ;

Boala lanţurilor grele λ;

Gammapatia monoclonală cu semnificaţie nedeterminată, IgG/A;

Mielomul multiplu;

Plasmocitom solitar al osului;

Plasmocitom extraosos;

Boala depozitelor de imunglobuline monoclonale;

Limfomul extranodal de zonă marginală al ţesutului limfoid asociat mucoaselor (limfom MALT);

Limfomul nodal de zonă marginală:

Limfomul nodal de zonă marginală pediatric;

Limfomul folicular:

Neoplazia foliculară in situ;

Limfomul folicular de tip duodenal;

Limfomul folicular de tip pediatric;

Limfomul cu celule B mari cu rearanjament IRF4;

Limfom al centrului folicular cutanat primar;

Limfomul cu celule de manta:

Neoplazia cu celule de manta in situ;

Limfomul cu celule B mari, difuz, nespecificat altfel:

Tipul cu celule B de centru germinativ;

Tipul cu celule B activate;

Limfomul cu celule B mari bogat în celule T/histiocite;

Limfomul cu celule B mari, difuz, al sistemului nervos central;

Limfomul cu celule B mari, difuz, cutanat primar, de tip picior;

Limfomul cu celule B mari, difuz, pozitiv pentru virusul Epstein-Barr, fără altă specificaţie;

Ulcer mucocutanat pozitiv pentru virusul Epstein-Barr;

Limfomul cu celule B mari, difuz, asociat cu inflamaţie cronică;

Granulomatoza limfomatoidă;

Limfomul cu celule B mari primar mediastinal (timic);

Limfomul cu celule B mari intravascular;

Limfomul cu celule B mari ALK pozitiv;

Limfomul plasmablastic;

Limfomul primar de efuziune (ale seroaselor);

Limfomul cu celule B mari, difuz, pozitiv pentru HHV8, fără altă specificaţie;

Limfomul Burkitt;

Limfomul Burkitt-like, cu aberaţie 11q;

Limfomul cu celule B de grad înalt cu rearanjamente MYC şi BCL2 şi/sau BCL6;

Limfomul cu celule B de grad înalt fără altă specificaţie;

Limfomul cu celule B, neclasificabil, cu caracteristici intermediare între limfomul cu celule B mari, difuz şi limfomul Hodgkin clasic.

Neoplasme cu celule T mature şi NK

Leucemie prolimfocitară T celulară;

Limfom limfocitar cu celulă mare T granulară;

Patologie cronică limfoproliferativă a NK cellule;

Leucemie agresivă din NK celule;

Limfom T celular, pozitiv pentru virusul Epstein-Barr, al copilăriei;

Patologie limfoproliferativă hidroa vacciniform-like;

Leucemie/limfom T-celulară la adult;

Limfom extraganglionar, tip nasal, cu cellule T/NK;

Limfom T-celular asociat cu enteropatie;

Limfom T celular intestinal monomorfic epiteliotropic;

Patologie limfoproliferativă T celulară indolentă a tractului gastro-intestinal;

Limfom hepatosplenic T-celular;

Limfom tip paniculită subcutanată cu celula T;

Mycosis fungoides/Sindromul Sezary;

Patologie limfoproliferativă T-celulară CD 30 pozitivă cu afectarea primară a pielei

Papuloză limfomatoidă;

Limfom primar cutanat anaplazic cu celulă mare T;

Limfom T-celular primar cutanat gama-delta;

Limfom primar cutanat citotoxic CD8 pozitiv agresiv epidermotropic;

Limfom primar cutanat acral CD8 pozitiv;

Patologie primar cutanată limfoproliferativă CD4 pozitiv, cu celule T mici/ medii;

Limfom T celular, periferic, nespecificat;

Limfom angioimunoblastic T-celular;

Limfom T celular folicular;

Limfom T celular ganglionar periferic cu fenotip TFH;

Limfom anaplastic cu celule mari (ALCL), ALK pozitiv;

Limfom anaplastic cu celule mari, ALK negative;

Limfom anaplastic cu celule mari asociat implantului mamar.

Limfom/leucemie B-limfoblastică

Limfom/leucemie B-limfoblastică, nespecificată;

Limfom/leucemie B-limfoblastică cu anomalii genetice recurente;

Limfom/leucemie B-limfoblastică cu t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL 1;

Limfom/leucemie B-limfoblastică cu t(v;11q23.3); KMT2A rearanjări;

Limfom/leucemie B-limfoblastică cu t(12;21)(p13.22;q22.1); ETV6-RUNX1;

Limfom/leucemie B-limfoblastică cu hiperploidie;

Limfom/leucemie B-limfoblastică cu hipoploidie;

Limfom/leucemie B-limfoblastică cu t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH;

Limfom/leucemie B-limfoblastică cu t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1;

Entitate provizorie: Limfom/leucemie B-limfoblastică, BCR-ABL1-like;

Entitate provizorie: Limfom/leucemie B-limfoblastică cu iAMP21;

Limfom/leucemie T-limfoblastică

Entitate provizorie: Leucemie limfoblastică cu precursori T celulari, precoce;

Entitate provizorie: Leucemie/limfom limfoblastic cu celule NK.

Limfom Hodgkin

Limfom Hodgkin nodular, cu predominanţă limfocitară,

Limfom Hodgkin clasic:

cu scleroză nodulară (gradele 1şi 2)

cu predominanţă limfocitară

cu celularitate mixtă

cu depleţie limfocitară

Boli cu mastocite

Mastocitoză cutanată

Boală sistemică, cu mastocite (mastocitoză malignă)

Leucemie/sarcom cu mastocite

Neoplasme cu histiocite şi celule dendritice

Neoplasm cu macrofage/histiocitar

Sarcom histiocitic

Neoplasme cu celule dendritice

Histiocitoză cu celule Langerhans

Sarcom cu celule Langerhans

Sarcom/tumoră cu celule dendritice interdigitate

Sarcom/tumoră cu celule foliculare dendritice

Sarcom cu celule dendritice, fără alte informaţii

Epidemiologie. Hemopatiile maligne se dezvoltă destul de frecvent. În majoritatea ţărilor ocupă locul 6-7 în structura tumorilor maligne (5, 9). La copii hemopatiile maligne constituie 30-50% din toate tumorile maligne (5, 15). Morbiditatea tumorilor maligne în SUA, ţările europene variază de la 10 până la 20 cazuri la 100 000 de populaţie, în Federaţia Rusă constituie 12,9-15,2 la 100 000 de locuitori (13, 14). În Republica Moldova indicele morbidităţii hemopatiilor maligne variază de la 10,0 până la 11,7 cazuri la 100 000 de populaţie (5). În ultimii ani se atestă o creştere a morbidităţii, care anual creşte cu 1,8-2% (16).

Etiologia hemopatiilor maligne:

1. iradierea ionizantă
2. factori chimici
3. factori virali
4. factori ereditari

Patogenia. În patogenie este teoria monoclonală, adică celulele tumorale provin dintr-o singură celulă supusă mutaţiei, care multiplicându-se formează clona tumorală ce substituie celulele hemopoietice normale. În limfoamele maligne există teoria unifocală sau unicentrică ceea ce înseamnă că maladia se începe dintr-un singur focar cu metastazarea ulterioară în diferite organe şi ţesuturi.

Deseori hemopatiile maligne devin refractare la tratamentul efectuat datorită apariţiei altor clone mutante. Tumora devine policlonală, ceea ce se numeşte progresie tumorală şi evoluţia este mai agresivă.

Leucemiile acute

Leucemiile acute (LA) sunt tumori maligne la care substratul morfologic îl constituie celulele blastice.

Leucemiile acute se dezvoltă la orice vârstă. LA constituie 2,7% în structura tumorilor maligne (1, 2, 4). Mai frecvent se dezvoltă la bărbaţi decât la femei (1, 3). Morbiditatea LA în SUA şi ţările europene este egală cu 3-6,5 cazuri la 100 000 de populaţie, iar în America de Sud, ţările Asiei de sud şi de est 1-3 cazuri la 100 000 de locuitori (7). În Republica Moldova morbiditatea LA este 2,4 cazuri la 100 000 de populaţie (5). La adulţi predomină LA nelimfoblastice (85%), iar la copii variantele limfoblastice (85%) (5, 8, 12).

Leucemiile acute se clasifică după celula de origine în limfoblastică şi mieloblastică în funcţie de caracterele morfologice şi citochimice: Clasificarea FAB (French-American-British) (5).

Clasificarea FAB a leucemiilor acute.

Leucemiile acute limfoblastice:

- varianta limfoblastică L1
- varianta limfoblastică L2
- varianta limfoblastică L3

Leucemiile acute nelimfoblastice:

- Leucemia acută mieloblastică fără maturaţie M1
- Leucemia acută mieloblastică cu maturaţie M2

- Leucemia acută promielocitară M3
- Leucemia acută mielomonoblastică M4
- Leucemia acută monoblastică M5 (M5a, M5b)
- Leucemia acută eritroblastică M6
- Leucemia acută megacarioblastică M7
- Leucemia acută nediferenţiată M_0

Clasificarea care include şi aspectele imunofenotipice, citogenetice este clasificarea leucemiilor acute O.M.S., 2016 (11).

Clasificarea leucemiilor acute O.M.S., 2016.

Leucemie acuta mieloidă (LAM) şi neoplaziile asociate:

LAM cu anomalii genetice recurente

LAM cu t(8;21)(q22;q22); RUNXI-RUNX1T1

LAM cu inv(16)(p13.1;q22) sau t(16;16)(p.13.1;q22); CBFB-MYH11

Leucemia acuta promielocitară cu t(15;17)(q22;q22); PML-RARA

LAM cu t(9;11)(q22;q23); MLL T3-MLL

LAM cu t(6;9)(q23;q34); DEK-NUP214

LAM cu inv(3)(q21;q26.4) sau t(3;3)(q21;q26.4); RPN1-EV11

LAM (megacarioblastică) cu t(1;22)(p13;q13); RBM15-NKL1

LAM cu mutaţie NPM1

LAM cu mutaţie CEBPA

Leucemia acută mieloidă cu modificări asociate cu mielodisplazie

Neoplaziile mieloide secundare terapiei

Leucemia acuta mieloidă, nespecificată

LAM cu diferenţierea minimă

LAM fără maturare

LAM cu maturare

Leucemia mielomonocitară acuta

Leucemia monoblastică/monocitară acuta

Leucemia eritroidă acuta

Leucemia eritroidă pură

Eritroleucemia, eritroid/mieloid

Leucemia megacarioblastică acută

Leucemia bazofilică acută

Panmieloza acută cu mielofibroză

Leucemia mieloidă asociată cu sindromul Down

Leucemiile acute cu descendenţă ambiguă

Leucemia acută nediferenţiată

Leucemia acută cu fenotip mixt cu t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1

Leucemia acută cu fenotip t(v11;q23)(q34;q11.2); MLL rearanjat

Leucemia acută cu fenotip mixt, B-mieloidă, nespecificată

Leucemia acută cu fenotip mixt, T-mieloidă, nespecificată

Leucemia/limfomul limfoblastic din celule killeri naturali (NK)

Leucemia/limfomul B limfoblastic

Leucemia/limfomul B limfoblastic, nespecificată

Leucemia/limfomul B limfoblastic cu anomalii genetice recurente

Leucemia/limfomul B limfoblastic cu t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1

Leucemia/limfomul B limfoblastic cu t(v;11q23); MLL rearanjat

Leucemia/limfomul B limfoblastic cu t(12;21)(p13;q22); TEL-AML 1(ETV6-RUNX1)

Leucemia/limfomul B limfoblastic cu hiperdiploidie

Leucemia/limfomul B limfoblastic cu hipodiploidie

Leucemia/limfomul B limfoblastic cu t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH

Leucemia/limfomul B limfoblastic cu t(1;19)(q23;p13,3); TCF3-PBX1

Leucemia/limfomul T limfoblastic

Patogenie. În cazurile de leucemie acută are loc malignizarea în măduva oaselor a unei celule blastice, care treptat se multiplică, proliferează şi formează clona tumorală, care substituie ţesutul hemopoietic normal. Astfel o perioadă de dezvoltare a leucemiei acute, când încă este prezentă hemopoieza normală simptome clinice ale leucemiei acute nu sunt prezente.

La infiltrarea masivă a măduvei oaselor cu celule blastice se micşorează indicii hemoglobinei, eritrocitelor, trombocitelor, granulocitelor cu dezvoltarea sindromului anemic, hemoragie şi a complicaţiilor infecţioase.

La o etapă a evoluţiei LA celulele blastice ajung în sângele periferic, infiltrează diferite organe şi ţesuturi, formând sindromul proliferativ.

Tabloul clinic. În tabloul clinic al LA deosebim 4 sindroame clinice: anemic, hemoragic, complicaţiilor infecţioase şi proliferativ (5). Manifestările clinice sunt în funcţie de gradul de dezvoltare a maladiei la momentul adresării pacientului.

- Sindromul anemic (determinat de proliferarea celulelor blastice la nivel de măduva oaselor substituţia seriei eritroide de către celulele blastice) se manifestă prin slăbiciuni generale, vertij, cefalee, acufene, dispnee la efort fizic, palpitaţii, paloarea tegumentelor, tahicardie, suflu sistolic la apex.
- Sindromul hemoragic (cauzat de substituţia seriei megacariocitare de către celulele blastice) cu semnele clinice: echimoze, peteşii pe mucoase, pe piele (fig. 1), diverse hemoragii (gingivale, nazale, meno-metroragii, gastrointestinale, cerebrale).

Fig. 1. *Sindrom hemoragic cutanat (17)*

- Sindromul complicaţiilor infecţioase şi de intoxicare generală (datorită substituţiei seriei granulocitare de către celulele blastice) se manifestă prin angină, stomatită necrotică, bronşită, pneumonie, paraproctită, etc. cu semnele clinice ale complicaţiilor infecţioase respective.
- Sindromul proliferativ se dezvoltă datorită infiltrării cu celule blastice a diferitor organe şi ţesuturi. Mai frecvent are loc limfadenopatie, spleno-hepatomegalie, afectarea amigdalelor palatine, gingiilor (fig. 2), pielii (leucemide) (fig. 3), sistemul nervos central (neuroleucemie) etc. Poate fi afectat orice organ sau ţesut.

Fig. 2. *Sindrom proliferativ, afectare gingivală (18)*

Fig. 3. *Sindrom proliferativ, leucemide (19)*

Investigaţiile de laborator. În analiza generală a sângelui poate fi scăderea conţinutului hemoglobinei, numărului de eritrocite, trombocite. Leucocitele pot fi în normă, majorate sau micşorate. Numărul de leucocite este în funcţie de gradul de hiperplazie a celulelor blastice în măduva oaselor şi cum are loc descărcarea leucemică

în sângele periferic. În hemogramă se depistează celule blastice, procentul cărora variază în funcţie de gradul de avansare a maladiei.

Diagnosticul se confirmă prin punctatul medular în care se determină prezenţa celulelor blastice mai mult de 20% (fig.4).

Varianta morfologică se identifică prin cercetările citochimice, de imunofenotipare a măduvei oaselor.

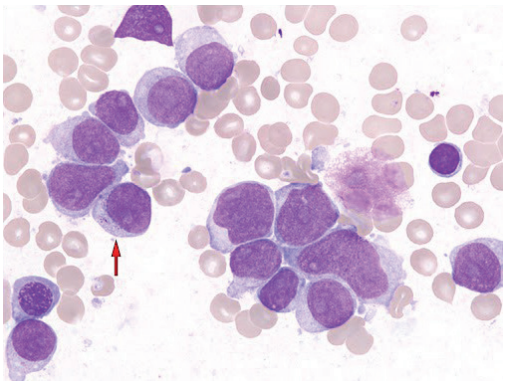


Fig. 4. *Punctatul medular, leucemie acută mieloblastică (20)*

Examenul citogenetic al aspiratului medular determină markerii moleculari-genetici ai clonelor tumorale, care şi constituie metoda definitivă de confirmare a diagnosticului de leucemie acută.

La necesitate, când prin punctatul medular nu este posibil de confirmat diagnosticul, se efectuează trepanobiopsia osului iliac cu cercetarea histologică, imunohistochimică, citogenetică şi moleculară a măduvei oaselor.

Diagnosticul diferenţial este necesar de efectuat cu anemiile aplastice, metastaze ale cancerului în măduva oaselor, mononucleoza infecţioasă, leucemia mieloidă cronică.

În cazurile leucemiilor acute care evoluează cu panhemcitopenie şi absenţa celulelor blastice în hemogramă se efectuează diagnosticul diferenţial cu anemiile aplastice. În anemiile aplastice sunt prezente ca şi în leucemiile acute sindroamele anemic, hemoragic, precum şi sindromul complicaţiilor infecţioase însă lipseşte sindromul proliferativ. Punctatul medular, în cazurile de anemie aplastică, va fi sărac în celule. Diagnosticul definitiv al anemiei aplastice se confirmă prin trepanobiopsia măduvei oaselor în care ţesutul hematopoietic este substituit cu ţesut adipos.

În cazurile de metastaze ale cancerului în măduva oaselor sunt prezente manifestările clinice ale tumorii organului în care s-a dezvoltat cancerul. Diagnosticul se confirmă prin punctatul medular sau trepanobiopsia măduvei oaselor în care se depistează metastaze ale cancerului.

În mononucleoza infecţioasă lipseşte sindromul anemic, hemoragic şi în măduva oaselor nu sunt celule blastice.

Cu leucemia mieloidă cronică este necesar de efectuat diagnosticul diferenţial în cazurile când pacienţii se adresează în faza acută a maladiei. Însă dimensiunile mari ale splinei cu prezenţa cromosomului Ph permit stabilirea fazei acute a leucemiei mieloide cronice.

Tratamentul. Scopul tratamentului este eradicarea completă a clonei tumorale. Tratamentul leucemiilor acute se efectuează conform anumitor programe în funcţie de varianta morfologică şi include 4 etape: inducerea remisiunii, consolidarea remisiunii, profilaxia neuroleucemiei şi tratamentul de menţinere în perioada de remisiune completă.

Tratamentul leucemiilor acute limfoblastice (LAL): Inducerea remisiunii se efectuează conform Programului ALL-BFM90, Protocolul „LAL 2005", Protocolul „LAL 2009". În cazurile de obţinere a remisiunii complete terapia de menţinere cu polichimioterapia (PChT) conform schemelor: RACOP (Doxorubicin, Citarabină, Ciclofosfamidă, Vincristină, Prednisolon), COAP (Ciclofosfamidă, Vincristină, Citarabină, Prednisolon), COMP (Ciclofosfamidă, Doxorubicin, Vincristină, Prednisolon) cu intervalul de 4-5 săptămâni în decurs de 2 ani.

Tratamentul leucemiilor acute nelimfoblastice (LAM): Inducerea remisiunii se efectuează cu 2-4 cicluri de PChT „7+3" (Citarabină 7 zile + Doxorubicină 3 zile) sau „5+2" (Citarabină 5 zile + Doxorubicină 2 zile) cu intervalul între cicluri de 3-4 săptămâni. La pacienţii cu vârsta de peste 60 de ani în stare gravă se aplică citarobina doze mici în decurs de 14, 21 sau 28 zile. Consolidarea remisiunii se efectuează cu 2 cicluri de PChT conform schemelor „7+3" sau „5+2", sau HD-ARA-C, HAM. Profilaxia neuroleucemiei – întroducerea intratecală de metotrexat, citarabină, dexametazon. Tratamentul de menţinere în perioada remisiunii complete: cicluri de PChT „5+2" (doxorubicina se alternează cu 6-mercaptopurină sau ciclofosfamidă) cu intervalul de 6 săptămâni în decurs de 3 ani. În LAM M_3 inducerea remisiunii se efectuează cu ATRA (acidul all trans retinoic) + 2-3 cicluri de PChT „5+2" sau „7+3". Consolidarea: 2-3 cicluri de PChT „7+3" sau „5+2" + ATRA. Profilaxia neuroleucemiei. Tratamentul de menţinere: Cicluri de PChT „5+2" (doxorubicina se alternează cu 6-mercaptopurină sau ciclofosfamidă) cu intervalul de 4-5 săptămâni, la fiecare 3 luni se administrează ATRA în decurs de 15 zile. Durata tratamentului de menţinere este de 3 ani.

În cazurile refractare sau cu recăderi de leucemie acută – PChT conform schemelor: RACOP, COAP, COMP. Pacienţilor cu vârsta de până la 45 de ani refractari sau cu recăderi se poate de efectuat transplant medular sau cu celule stem.

Programele de tratament intensiv efectuat în perioada inducerii remisiunii sunt însoţite de dezvoltarea unei hemodepresii pronunţate (agranulocitoză mielotoxică) cu complicaţii infecţioase, sindrom hemoragic, enteropatie necrotică, nefropatie urică, mucozite, etc. în această perioadă pacienţii necesită să fie în saloane aseptice şi un tratament intensiv de suport care include transfuzii de concentrat eritrocitar, trombocitar, crioplasmă, dezintoxicare, preparate antibacteriene (antibiotice cu spectrul larg de acţiune), sterilizarea enterală a intestinului, antimicotice, măsuri locale de prevenire a infecţiilor prin prelucrare a cavităţii bucale cu soluţii dezinfectante.

În ultimii ani au fost obţinute succese mari în tratamentul LA. Acest tratament a contribuit la majorarea procentului de remisiuni complete şi chiar de vindecare a pacienţilor cu leucemie acută. Supravieţuirea de peste 5-10 ani la copiii cu leucemiile acute limfoblastice constituie 80-90% şi leucemiile acute nelimfoblastice ≈ 50%, la adulţi – 50-60% şi 34-46% respectiv (6, 8, 10, 12).

Bibliografie

1. Acute Myelogenous Leukemia, Guidebook: a comprehensive guide to symptoms, treatment, reseach, and support, 2012, p.51.
2. American Cancer Society. Leukemia- Acute Myeloid (Myelogenous),Guide, 2015, p.170.
3. American Cancer Society. Leukemia- Acute Limphocytic (Adults), Guide, 2015,p.47.
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2012.
5. Corcimaru I. Hematologie, Chişinău, 2007:155-178.
6. Dohner H., Estey E.H., Amadori S. and al.Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults > recommendations from an international expert panel, on behalf of the European. Blood.2012,115:453-474.
7. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. Cancer. 2010;116:1165-1176.
8. Gauthier Sophie, Mounier Morgane, Girard Stéphanie et al. "Long-term survival of children with acute lymphoblastic leukemia, according to treatment regimen, in a regional French population." ,2018: 1205-1205.
9. Jinlei Li, Smith Alex, Crouch Simon, Oliver Stevan and Roman Eve. Estimating the prevalence of hematological malignancies and precursor conditions using data from Haematological Malignancy Research Network (HMR N). Cancer causes Control. 2016, 27, 1019-1026.
10. Roman Eve, Smith Alex, Crouch Simon et al. Myeloid malignancies in the real – World: Occurrence, progression and survival in the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network 2004-15. Cancer epidemiology. 2016, 42, 186-198.
11. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid and lymphoid neoplasms. Blood. 2016, 127, 20, 2375-2405.
12. Zuckerman T., Ganyel C., Tallman M.S., Rowe J.M. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia, Blood, 2012, 120:1993-2002.
13. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями. Весник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2011, т. 22, № 3 (прил.1), 54-92.

14. Клиническая онкология под редакцией М.А.Волковой. издание второе, Москва «Медицина», 2007.
15. Литвицкий П.Ф., Жевак Т.Н. Гемобластозы. Лейкозы лимфоидного происхождения. Вопросы современной педиатрии, 2016, 15(5); 457-470.
16. Трубникова Е.В., Нгуен Т.Х., Зелинский Д.В., Васильева О.В. Заболеваемость гемобластозами в Курской области в период 2007-2016 г. Auditorium. Электронный научный журнал Курского государственного университета. 2018, № 2, 18.
17. https://hpathy.com/homeopathy-papers/idiopathic-thrombocytopenic-purpura/
18. https://www.aaom.com/index.php%3Foption=com_content&view=article&id=132:gingival-enlargement&catid=22:patient-condition-information&Itemid=120-
19. https://www.researchgate.net/figure/Disseminated-cutaneous-nodules-in-a-patient-with-relapsed-acute-lymphoblastic-leukaemia_fig2_12259068
20. http://www.leukemia-cell.org/atlas/index.php?pg=images--acute-myeloid-leukaemia--nos--without-maturation#1-

11.2. LEUCEMIA LIMFOCITARĂ CRONICĂ

Larisa Musteaţă

Leucemia limfocitară cronică (LLC) reprezintă o maladie primară a ţesutului limfatic caracterizată prin proliferarea şi acumularea unei clone maligne de limfocite blocate în maturaţie, incompetentă imunologic (7, 17, 19).

În 95-98% din cazuri celulele leucemice au origine de limfocit B şi în 2-5% – de limfocit T (6, 15, 16). Cele ce urmează se referă la LLC-B.

În ţările europene, Canada şi SUA LLC se înregistrează mai frecvent cu o incidenţă 4,0 la 100.000 de populaţie, pe când în ţările din Extremul Orient se întâlneşte foarte rar (în Japonia – 0,08 la 100.000 de locuitori) (11, 25). În Republica Moldova morbiditatea acestei leucemii este 1,2 la 100.000 de populaţie (11).

LLC este o boală a vârstei înaintate (⅔ din bolnavi au peste 60 de ani). Maladia se întâlneşte de două ori mai des la sexul masculin (10).

Etiologie şi patogenie. Etiologia LLC este necunoscută (9, 12, 24). Este de remarcat faptul că radiaţia ionizantă, aekilantele şi substanţele chimice leucemogene implicate în etiopatogenia altor leucemii, nu sunt incriminate în declanşarea LLC. În etiopatogenia LLC factorul genetic este poate cel mai important (25, 26).

La maladia dată mutaţia are loc la nivelul celulei predecesoare limfopoiezei. Această celulă îşi păstrează particularităţile de a diferenţia până la limfocite mature în

aspect dar funcţional necalitative. Celulele maligne iniţial se acumulează în măduva oaselor. La un nuvel grad de infiltrare a măduvei oaselor ele pătrund în sângele periferic, în legătură cu ce se observă creşterea numărului de leucocite din contul limfocitelor. Circulând în sângele periferic, celulele tumorale infiltrează ganglionii limfatici, splina, ficatul, care pe măsura progresării bolii se măresc în dimensiuni (11, 20, 24).

Tabloul clinic. Tabloul clinic al LLC depinde de gradul de avansare a procesului tumoral la momentul stabilirii diagnosticului (4, 11, 25). Există două clasificări care reflectă stadiile clinice ale LLC. Ele sunt importante în determinarea prognosticului maladiei şi aprecierii rezultatelor tratamentului. Una din ele a fost propusă în anul 1975 de K. Rai cu coaut. şi se foloseşte preponderent în S.U.A. (tabelul 1). A doua clasificare a fost publicată în anul 1977 de J. Binet cu coaut. şi mai mult se utilizează în Europa (tabelul 2).

Tabelul 1

Stadializarea LLC după K. Rai

Stadiile	***Caracteristica***	***Prognosticul***	***Mediana de supravieţuire (ani)***
0	Limfocitoză > 5,0 x 10^3/µL în sîngele periferic, mai înaltă de 40% în măduva oaselor.	Favorabil	> 10
I	Limfocitoză + mărirea ganglionilor limfatici.	Intermediar	> 8
II	Limfocitoză + splenomegalie şi (sau) hepatomegalie, indiferent de mărirea ganglionilor limfatici.	Intermediar	
III	Limfocitoză + conţinutul hemoglobinei mai jos de 11,0 g/dL, indiferent de mărirea ganglionilor limfatici şi a organelor.	Nefavorabil	6,5
IV	Limfocitoză + numărul de trombocite mai mic de 100,0 x 10^3/µL indiferent de prezenţa anemiei, mărirea ganglionilor limfatici şi a organelor.	Nefavorabil	

Tabelul 2

Stadializarea LLC după J. Binet

Stadiul	**Caracteristica**	**Mediana de supravieţuire (ani)**
A	Conţinutul hemoglobinei mai înalt de 10,0 g/dL, numărul trombocitelor mai mare de 100,0 x 10^3/µL, mărirea ganglionilor limfatici în 1-2 zone anatomice*	> 10

B	Conţinutul hemoglobinei mai înalt de 10,0 g/dL, numărul trombocitelor mai mare de 100,0 x 10^3/μL, mărirea ganglionilor limfatici în 3 şi mai multe zone anatomice	> 8
C	Conţinutul hemoglobinei mai jos de 10,0 g/dL, numărul trombocitelor mai mic de 100,0 x 10^3/μL în asociere cu mărirea ganglionilor limfatici în 1 sau cîteva zone şi indiferent de mărirea dimensiunii organelor	6,5

Notă: *Stadializarea Binet consideră 5 zone drepte arii limfatice: ganglionii limfatici cervicali (1), ganglionii limfatici axilali (2), ganglionii limfatici inghinali (3), splina (4), ficatul (5).

Aproximativ 25% cazuri în stadiul A decurg asimptomatic (când leucocitele sunt în număr sub $30 \cdot 10^3$/μL şi se depistează ocazional într-un examen hematologic de rutină. În stadiile B şi C sunt notate simptomele generale: astenie, transpiraţii profuze, slăbiciune fizică exagerată, perderea capacităţii de muncă, scăderea în greutate. Semnele obiective clinice de bază sunt adenopatiile, splenomegalia şi hepatomegalia. Adenopatiile sunt nedureroase, moi, mobile, bilaterale, simetrice, de mărime variabilă (0,5-5 cm) (12, 14). Pot fi interesaţi atât limfoganglionii superficiali, cât şi cei profunzi (hilo-mediastinali, abdominali). Splenomegalia frecventă (în 90% de cazuri), rareori este în normă. Hepatomegalia de asemenea frecventă (în 50% de cazuri). Hipertrofia amigdalelor este întâlnită la 70% de pacienţi (23, 25).

În stadiul C bolnavii somatic decompensează. Se măresc considerabil ganglionii limfatici, se instalează anemia severă, bolnavii slăbesc până la caşexie, poate avea loc transformarea maladiei în limfom non-Hodgkin difuz din celule mari B cu creşterea rapidă a unei grupe de ganglioni limfatici care capătă o consistenţă dură (recunoscută ca sindromul Richter). Se poate dezvolta sindromul hemoragic de origine trombocitopenică. În foarte puţine cazuri în perioada terminală are loc criza blastică (7, 8).

LLC are o evoluţie clinică neomogenă, ce determină elaborarea diferitor forme ale maladiei: forma benignă, forma clasică cu progresare permanentă, forma tumorală, lienală, osteomedulară, T-celulară, forma triholeucocitară şi forma prolimfocitară (21, 24, 26).

Complicaţiile LLC.

1. Complicaţii infecţioase şi virale prin deficit imun şi neutropenie (pneumonie acută, otită acută, abcese, septicemie, Herpes Zoster, etc.).
2. Insuficienţa medulară
3. Complicaţii autoimune: anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie autoimună, neutropenie autoimună.

4. Trecerea în leucemie prolimfocitară.
5. Apariţia cancerelor solide secundare: melanom, cancerul bronhopulmonar, cancerul colo-rectal, etc.

Examene paraclinice.

Sîngele periferic. Leucocitoza se datoreşte limfocitozei care este semnul cardinal al bolii, numărul absolut al limfocitelor crescând peste $10 \cdot 10^3/\mu L$. În majoritatea cazurilor leucocitele variază între $20 \cdot 10^3/\mu L$ şi $200 \cdot 10^3/\mu L$, rareori depăşesc $500 \cdot 10^3/\mu L$ (10-14). Limfocitele la LLC sunt mici, cu cromatina nucleului condensată şi cu citoplasma foarte îngustă. Se depistează şi umbrele Gumpreht (limfocite semidistruse). Există şi o populaţie de limfocite mai mari, cu cromatina mai dispersată, uneori cu nucleoli (< 10%), numite ca prolimfocite. Proporţia acestor limfocite poate creşte mult în stadiile avansate (18, 20-23).

Anemia este obişnuită în LLC avansată, definind stadiul C al bolii când hemoglobina scade sub 10 g/dL (11, 14, 25). Anemia se agravează progresiv, datorită dislocaţiei nodulare şi unei hemolize acute. Eritrocitele sunt normocitare, normocrome. Reticulocitele apar în număr normal sau uşor scăzut. Instalarea bruscă a unui sindrom anemic sever este de obicei consecinţa unui proces hemolitic autoimun. În scopul aprecierii originii autoimune a anemiei a anemiei se efectuează testul Coombs direct. Trombocitopenia este ca şi anemia un semn de bază avansată, caracterizând stadiul C al LLC, când numărul plachetelor scade sub $100 \cdot 10^3/\mu L$. Ea se datorează cel mai adesea dislocaţia megacariocitelor de către infiltraţia limfocitară a măduvei. Când cifra trombocitelor este rapid corectată şi când megacariocitele sunt în număr normal sau crescut în măduvă, trombocitopenia este probabil autoimună (14, 18, 21, 23).

Măduva oaselor. Măduva este hipercelulară, datorită infiltraţiei cu limfocite, care reprezintă minimu 30% din celulele nucleate (24, 25). Pe lîngă aspiratul efectuat de rutină, examenul histologic al MO relevă 4 tipuri lezionale: I – Interstiţial (limfocite infiltrate printre celulele medulare normale). II – Nodular (prezenţa în ţesutul medular normal a nodulilor formaţi din limfocite mature, noduli mai mari decît foliculii limfoizi fiziologici). III – Mixt (combinaţia tipurilor I şi II). IV – Difuz (limfocitele formează o pînză extrem de densă care înlocuieşte aproape complet ţesutul hemopoietic şi adipocitele). Infiltraţia limfocitară, de tipurile III şi IV, indică, în general, un prognostic nefavorabil. La pacienţii cu varianta B-celulară pe suprafaţa limfocitelor leucemice se depistează expresia antigenilor CD19, CD20, CD23 şi CD5. La peste 50% din bolnavi se observă hipogamaglobulinemia: preponderent IgA, mai tîrziu IgM şi IgG. Studiul imunoelectroforetic al proteinelor în sînge în peste 50% din cazuri demonstrează prezenţa componentei monoclonale – cel mai des IgM.

Diagnosticul pozitiv. Criteriile pentru diagnosticul de LLC-B sunt următoarele (24, 26):

1. AGS cu trombocite şi cu reticulocite *(anemia metaplastică sau hemolitică autoimună, leucocitoza cu limfocitoză >5 x $10^3/\mu L$ în hemogramă, trombocitopenia (metaplastică sau autoimună)*
2. Limfocitoza peste 30% în aspiratul medular, în cazurile depistate precoce *(la necesitate)*
3. Imunofenotiparea: flow citometrie
   - Markerii necesari pentru diagnostic: kappa/lambda, CD3, CD5, CD10, CD19, CD20, CD79, Sig, Ciclina D1.
   - Markerii pentru determinarea prognosticului: CD38, ZAP70.
4. Biopsia osteomedulară şi imunohistochimia – în general nu este necesară, dacă se face flow citometria.
5. Biopsia ganglionară în caz de transformarea procesului tumoral în limfom non-Hodgkin difuz B-celular din celule mari (sindromul Richter) sau limfom Hodgkin.
6. Investigaţiile citogenetice (de preferinţă FISH) pentru evidenţierea del (17p-), del (11q-), +12, del (13q-), TP53 mutaţiei (examinarea citogenetică poate fi amânată la pacienţii care nu necesită tratament la etapă de diagnosticare).

Diagnosticul diferenţial. În stadiul A diagnosticul diferenţial al LLC se efectuează cu mononucleoza infecţioasă şi limfocitoza infecţioasă (21, 24, 25). La pacienţii cu mononucleoza infecţioasă limfocitele sunt de dimensiuni mari cu cromatina mai puţin condensată şi cu citoplasma bine pronunţată, de regulă bazofilă.

La pacienţii cu limfocitoza infecţioasă asimptomatică modificările în hemogramă nu sunt stabile şi au tendinţa spre regresare.

În stadiul B şi C diagnosticul diferenţial se efectuează cu limfom non-Hodgkin cu leucocite mici şi leucemia cu tricholeucocite.

La pacienţii cu limfoamele non-Hodgkin indolente, se depistează focarul primar tumoral, din care procesul se răspîndeşte în alte zone anatomice, nefiind generalizat în debutul maladiei. Maladia se caracterizează prin absenţa corelaţiei de leucocitoză şi de limfocitoză, cu dimensiunile formaţiunilor tumorale, comparativ mai mari faţă de numărul de leucocite. La pacienţii cu limfoamele non-Hodgkin, procentul limfocitele după structură în hemogramă deseori nu corespunde celui din mielogramă. După tratamentul cu succes al limfoamelor non-Hodgkin, leucocitoza din hemogramă adesea dispare, fapt ce nu se observă în cazurile de LLC. Diagnosticul diferenţial se efectuează prin imunofenotiparea cu anticorpii monoclonali (4, 9).

Simptomul clinic principal al tricholeucemiei este splenomegalia. Limfadenopatia este prezentă foarte rar şi este nesemnificativă. Dat fiind prezenţa granulocitopeniei, frecvent se dezvoltă complicaţiile infecţioase. În AGS se atestă pancitopenie cu limfocitoză. Limfocitele tumorale au particularităţi morfologice deosebite. Nucleul acestui tip de limfocite are cromatina mai puţin compactă faţă de limfocitele înregistrate în forma clasică a LLC. Celulele sunt mai mari, cu citoplasma bine evidenţiată. De la citoplasmă pornesc prelungiri în formă de perişori. Citochimic aceste celule se caracterizează prin reacţia pozitivă la fosfataza acidă, care nu este inhibată de tartratul de sodiu. Diagnosticul este confirmat definitiv prin imunofenotiparea cu anticorpii monoclonali (11, 21).

Tratamentul. Tratamentul LLC include chimioterapia, imunoterapia, glucocorticosteroizii, splenectomia, radioterapia, allotransplant de celule stem hematopoietice, tratamentul transfuzional de suport, tratamentele antibacterian şi antimicotic (1-3, 5, 7, 12, 14). Scopurile principale ale tratamentului LLC înrolează reducerea proliferării celulelor limfoide şi micşorarea dimensiunilor ganglionilor limfatici, ai splinei, ai ficatului; obţinerea remisiunii clinico-hematologice complete, prevenirea recidivelor, reabilitarea fizică a bolnavilor şi reîncadrarea lor în viaţa socială (4-9, 12-25). În varianta clasică a LLC stadiile A şi B Binet tratamentul specific nu se administrează, se efectuează numai controlul clinic şi hematologic în dinamică o dată în 3 luni (tactica expectativă (”watch and wait”). Tratamentul se va începe în momentul când apar complicaţii sau are loc progresia bolii (25).

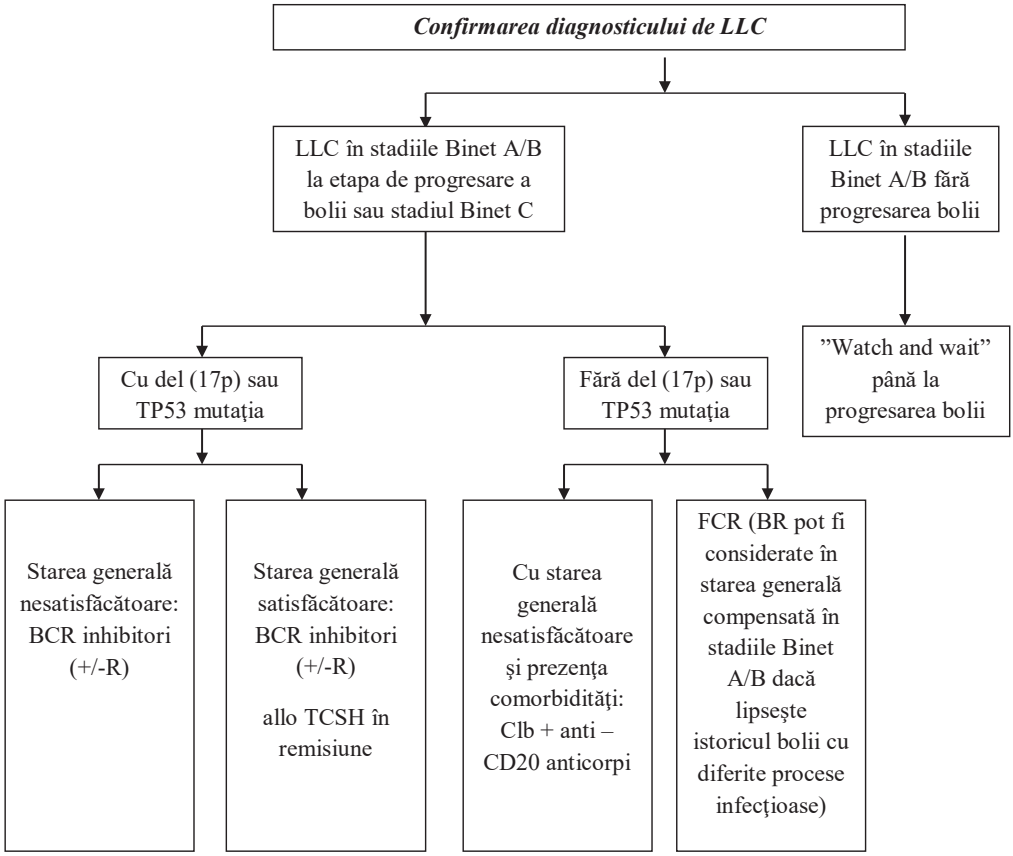
Criteriile de începere a tratamentului citostatic:

1. Prezenţa semnelor generale (transpiraţii nocturne, scădere în greutate > 10%, febra 38^0C fără semne de infecţie).
2. Anemie şi trombocitopenie progresive.
3. Anemie sau trombocitopenie autoimună refractară la glucocorticosteroizi.
4. Mase tumorale mari a ganglionilor limfatici (> 10 cm) şi/sau hepato-/splenomegalie importantă (> 6cm sub rebord).
5. Infecţii frecvente cu/sau fără hipogamaglobulinemie.
6. Timp de dublare al limfocitelor < 6 luni (numai la pacienţii cu limfocite > $30{,}0 \cdot 10^3/\mu L$).

Modalităţi terapeutice utilizate în tratamentul LLC sunt prezentate în tab. 3 şi 4.

Tabelul 3

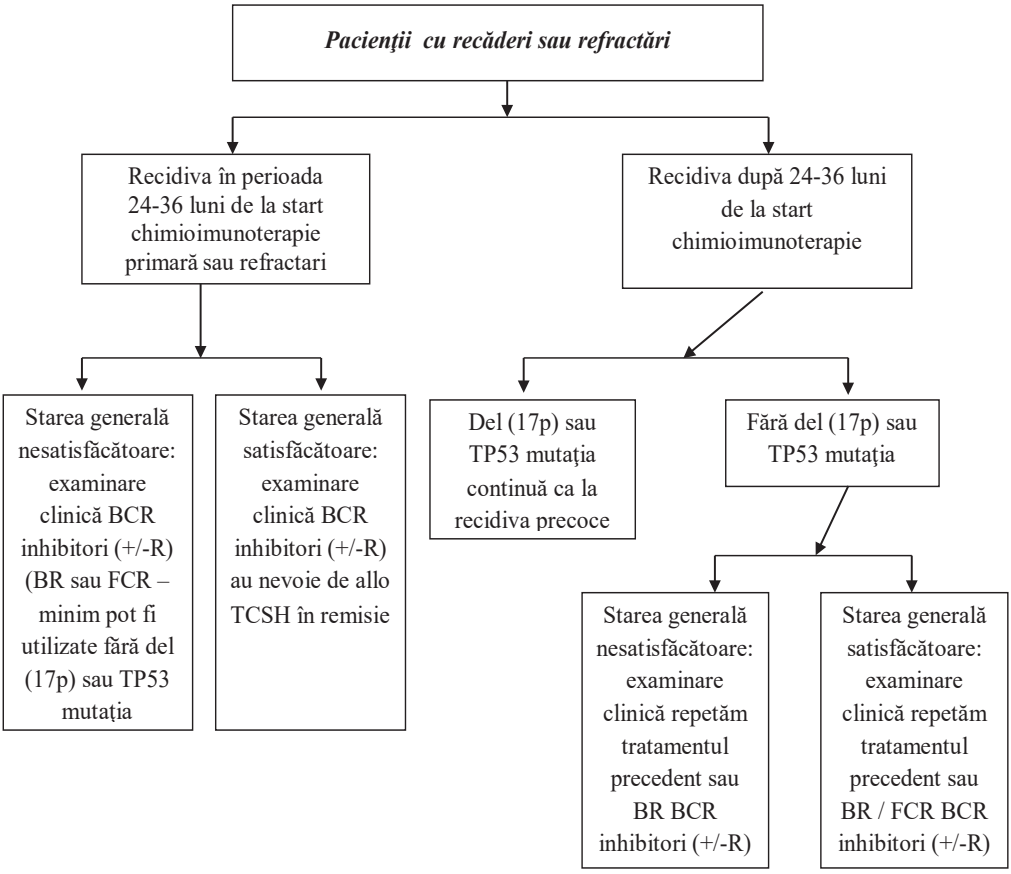
Algoritmul de tratament al LLC



Notă: allo TCSH – transplant de celule stem hematopoietice; BCR – receptor al B-celular; BR – Bendamustina / Rituximab; Clb – Chlorambucil; FCR – Fludarabina, Ciclofosfamida, Rituximab; R – Rituximab.

Tabelul 4

Algoritmul de tratament al LLC (pacienţii ***cu recăderi sau refractări).***



Notă: BCR – receptori a B-celulari; R – Rituximab; BR – Bendamustina, Rituximab; FCR – Fludarabina, Ciclofosfamida, Rituximab; TCSH – allotransplant de celule stem.

Evoluţia şi prognosticul. Durata medie de viaţă a pacienţilor cu LLC variază de la 3,5 până la 6 ani. Markerii prognosticului nefavorabil sunt:

1. Stadiile generalizate (C şi III-IV) după K. Rai şi J. Binet.
2. Dublarea numărului de limfocite în ultimele 12 luni.
3. Afectarea difuză şi mixtă a măduvei osoase (după examenul histologic).
4. Creşterea numărului de prolimfocite în hemogramă.
5. Răspunsul insuficient la chimioterapie.
6. Nivelul înalt al β 2-microglobuline.
7. Prezenţa mutaţiei la nivelul genului P 53 (tip mutant al genului P↑ 53).

8. Factori de prognostic favorabil:
   - Status IGHV mutant (< 98% homologie faţă de conformaţia „germ-line")
   - CD38 < 30%, ZAP 70 < 20%
   - Del (13q-) ca unica anomalie
9. Factori de prognostic favorabil:
   - Status IGHV non-mutant (> 98% homologie faţă de conformaţia „germ-line")
   - CD38 ≥ 30%, ZAP 70 ≥ 20%
   - del (11q-), del (17q-).

Bibliografie

1. Awan F.T., Kharfan-Dabaja M.A. Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia. Hematopoietic Cell Transplantation for Malignant Condition, 1019:185-190.
2. Browman G. P., Levine M. N., Mohide E. A., et al. Fludarabine in intermediate – and high-risk chronic lymphocytic leukemia. National Guideline Clearinghouse, 2007; 10(1): 1-14.
3. Browman G. P., Levine M. N., Mohide E. A. et al. Alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. National Guideline Clearinghouse, 2007; 10(1): 1-12.
4. Brugiatelli M., Bandini G., Barosi G. et al. Guidelines for chronic lymphocytic leukemia. Hematologica, 2006; 91(12): 1662-1673.
5. Burger J.A., Sivina M., Kim E., et al. Randomized trial of ibrutinib VS ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2019; 133:1011-1019.
6. Burger J.A., Wiestner A. Targeting B cell recepter signalling in cancer: preclinical and clinical advances. Nat. Rev. Cancer. 2018; 18(3):148-167.
7. Chronic Lymphocytic Leukemia. Clinical Practice Guideline. LYHE-007, 2014.
8. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. NCC Guidelines in Oncology, 2018.
9. Cheson B., Bennett J., Grever M. et al. National Cancer Institute Sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia: Revised Guidelines for Diagnosis and Treatment. Blood, 1996; 87: 4990-4997.
10. Ciocoiu A. V. Leucemia limfocitară cronică. Tratat de Medicină Internă. Hematologie. Partea a II-a (sub redacţia Radu Păun). Editura medicală, Bucureşti, 1999, p. 330-343.
11. Corcimaru I. Leucemia limfocitară cronică. Hematologie. Centrul Editorial Poligrafic Medicina, Chişinău, 2007, p. 208 – 218.
12. Cortes J. E., O'Brien S., Weiss M. A. Chronic lymphocytic leukemia. /Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. Eighth Edition, 2004: 787–797.

13. Densmore J., Williams M. Lymphoproliferative diseases. American Society of Hematology. Self – Assessment Program. Secondary Edition, 2005: 197-229.

14. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E. et.al. Chronic Lymphocytic Leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. Ann. Oncol.,2015, 26(5): 100-107.

15. Gologan R. Leucemia limfocitară cronică: particularităţi de diagnostic şi tratament. Viaţa Medicală. 2017; 47: 4-28.

16. Hagor Kantarjian. Chronic Lymphocytic Leukemia: Evolution to Non-Chemotherapy Treatment. Leukemia, 2015.

17. Johnston J. Chronic lymphocytic leukemia. Wintrobe's Clinical Hematology, 1999, 10th Edition, vol. 2: 2405-2427.

18. Lymphomas. ESMO Pocket Guidelines, 2015: 94-105.

19. National Institute for Health and Clinical Excellence. Fludarabine monotherapy for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. National Guideline Clearinghouse, London, 2007, 10(1): 1-15.

20. Oscier D., Fegan C., Hillmen P. et al. Guideline on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukemia // British Journal of Hematology, 2004; 125: 294-317.

21. Robak T., Matutes E., Catovsky D. et.al. Hiary Cell leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. Ann. Oncol., 2015, 26(5): 78-84.

22. Rozman C. et al. Chronic lymphocytic leukemia. N. Engl. J. Med., 1995, 333:1052-1057.

23. Silber R., Stahl R. Chronic lymphocytic leukemia and related diseases. Hematology Welliams W. J., 1990, p. 1005-1025.

24. Воробьёв А. И., Бриллиант М. Д., Кременецкая А. М. Лимфопролиферативные заболевания. Руководство по гематологии, том 2 (под ред. А.И. Воробьёва). Издательство «Ньюдиамед», Москва, 2003, с. 40-96.

25. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: Медиа Медика, 2013; 101С.

26. Чатлин Р., Гоилд Д. Хронический лимфоцитарный лейкоз. Внутренние болезни. Редактор первого издания Харрисон Т. под ред. Браунвальда Е. и др. Москва, «Медицина», 1996, том 7: 698-701.

11.3. LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ

Vasile Musteață

Leucemia mieloidă cronică (LMC) prezintă un proces tumoral clonal al sistemului hematopoietic, care rezultă din transformarea malignă a celulei stem pluripotente, cu menţinerea proprietății de diferenţiere către toate liniile celulare [2,6,7,8,30]. Conform surselor literare contemporane LMC se caracterizează prin multiplicarea necontrolată a celulelor seriei mieloide, cu creşterea masei granulocitare circulante și totale, constituind 15 – 20% din toate leucemiile la adulți și fiind cel mai frecvent înregistrată neoplazie mieloproliferativă cronică [2,3,8,30,17,29]. LMC a fost prezumtiv descrisă și recunoscută ca o entitate nozologică distinctivă de Craigie D. în anul 1845 [9,17]. În anul 1865 a fost documentată utilizarea arsenicului (soluția Fowler) în tratamentul LMC. Concepția de neoplazii mieloproliferative a fost introdusă de Dameshek în anul 1951 [10].

Epidemiologia. Morbiditatea prin LMC creşte cu vârstă, cu incidenţa maximă cuprinsă între 35 și 65 de ani (mediana vârstei – 53 de ani), ce denotă afectarea preponderent a persoanelor apte de muncă [3,12]. Aproximativ 2,5% de cazuri cu LMC sunt atribuite grupului de vârstă sub 20 ani și 7.4% - grupului de vârstă între 20 – 34 ani. Morbiditatea prin LMC variază între 1,0 – 2,0 cazuri la 100000 de populaţie. Institutul Național de Sănătate (National Institutes of Health) a estimat în 2017 numărul cazurilor diagnosticate *de novo* în SUA la 8950 și numărul deceselor de la această maladie la 1080. LMC predominant afectează persoanele de sex masculin, raporul bărbați : femei fiind 1,3-1,7 : 1.

Etiologia. Cauza LMC nu este bine cunoscută, ce induce dificultăţi de screening în această oncopatologie. Iradierea (în special în doze mari) se consideră un factor etiologic favorizant. Argumentele sunt de ordin statistic: incidenţa crescută la personalul medical din radioterapie / radiologie care au activat fără protecţie adecvată, la pacienţii cu spondilita anchilozantă trataţi cu radioterapie şi în populaţia din Hiroshima şi Nagasaki după explozia bombei atomice [4,11,26,27]. Sunt raportate cazurile de dezvoltare a LMC după radioterapie şi/sau meducație citotoxică pentru alte neoplazii şi la bolnavii cu transplant renal aflaţi sub tratament imunosupresor de lungă durată. Studiile efectuate pe loturi de muncitori de la şantiere navale din Portsmouth (Marea Britanie) în 2005 indică morbiditatea crescută prin leucemii mieloide în urma expunerii îndelungate la acţiunea diferitor solvenţi. Sunt comunicări despre incidenţa majorată a leucemiilor, în special a LMC la lucrătorii îndelungat expuși nivelelor scăzute a benzenei [16]. la femei în unele state din SUA, în care s-a produs contaminarea apei cu tri- şi tetracloroetilen [15]. Obezitatea este asociată cu morbiditatea crescută prin LMC [15,20,28]. Pacienţii cu LMC au o frecvenţă elevată de marcherii genetici HLACw3 şi Cw4. Totodată nu sunt evidenţiate dovezi demonstrative şi argumentate precum că virusurile ar reprezenta factori favorizanţi ai LMC. Spre deosebire de limfoamele maligne şi alte leucemii, predispoziţia ereditară nu este identificată ca factor de risc în dezvoltarea LMC [6].

Patogeneza. LMC a fost prima neoplazie malignă identificată în asociere cu aberația cromozomială [12]. În anul 1960 savanții din SUA G. Nowell și D. Hungerford au identificat **în celulele măduvei osoase la pacienții cu LMC translocația t(9;22) (q34;q11) sau cromozomul Philadelphia** [6]. Cromozomul Philadelphia (Ph-cromozom) se formează în rezultatul translocației reciproce între brațele lungi ale cromozomilor 9 și 22, se evidenţiază în toate seriile celulare medulare în diviziune şi constituie marcherul citogenetic al bolii, asigură un diagnostic cert, contribuind la evaluarea rezultatelor tratamentului.

Identificarea genei himerice de fuziune BCR-ABL şi a transcriptului p210 cu activitatea tirozinkinazică conturează LMC la nivel molecular. Datorită formării oncogenului de fuziune BCR-ABL1 activitatea tirozinkinazică a porțiunii ABL1 crește, stimulînd autofosforilarea, servind ca factor declanșator (trigger) al malignizării fenotipului prin modificarea proteinelor, care participă în reglarea ciclului celular (Ras, MAPK, STAT, PI3K și MYC). Punctul de întrerupere (breakpoint) a genei ABL1 apare în exonul 2. BCR oncogen cuprinde punctul de întrerupere, care generează translocația t(9;22)(q34;q11) în LMC și interesează exonele e12-e16 (cunoscute ca b1-b5) în regiunea majoră (M-bcr). La majoritatea pacienților cu LMC se detectează produsul de transcripție în regiunea majoră (M-bcr) – proteina p210, responsabilă de fenotipul clasic al LMC. Proteina p190 se formează în urma rearanjării regiunii m-bcr și reflectă producerea transcriptului e1a2, care se determină mai rar în LMC. Mai puțin frecvent se identifică și produsul de transcripție p230 în regiunea μ-bcr, ce se asociază cu progresarea lentă a maladiei. BCR-ABL oncogen acționează prin semnalizarea mitogenică, influențează degradarea proteozom-mediată, precum și Src, alterînd cascada de transmitere a semnalelor, menținând constant activă creșterea celulară. Ca rezultat, crește activitatea mitogenă a celulelor, se dereglează adezivitatea stromală a celulelor și se inhibă apoptoza. Celulele leucemice se multiplică, cu extinderea treptată în cavitățile medulare și reducerea clonei de celule hematopoietice normale.

Tabloul clinico-hematologic. Reieșind din categoria de vârstă de apariție a LMC, se pot distinge formele juvenilă și adultă a maladiei. Sunt identificate 3 stadii clinico-evolutive ale LMC [2,5,7,8,14,18,21,23]: cronică (precoce și tardivă), de accelerare şi acută (Tabelul 1).

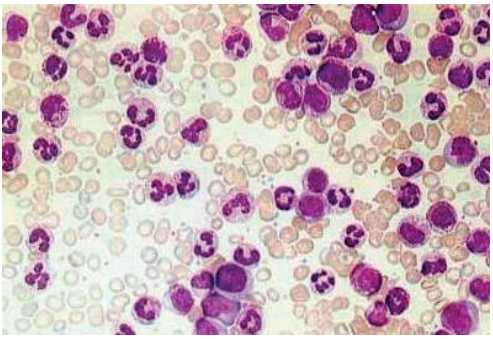
Tabelul 1. Clasificarea LMC conform fazelor maladiei

Criteriile	Cronică (precoce şi tardivă)	Accelerare	Acută (criza blastică)
Splenomegalia	Controlabilă	Persistentă sau progresantă refractară	Persistentă sau progresantă refractară
Afectările extramedulare	---	---	Prezente

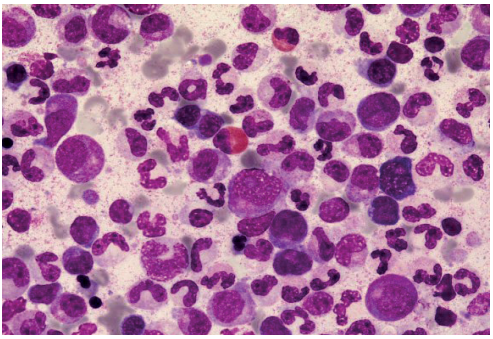
Celule blastice (%)	≤ 10	≥ 10	≥ 30 (≥ 20 [4,10,13])
Bazofile + eozinofile (%)	≤ 20	≥ 20	
Numărul absolut de trombocite (mii/μL)	În normă sau controlabil	Trombocitoza necontrolabilă ≥ 1000 sau trombocitopenia persistentă neralaționată de terapie < 100	Trombocitopenia persistentă < 100
Numărul de leucocite (mii/μL)	Controlabil	Leucocitoza persistentă refractară sau dublare în 5 zile	---
Aspecte citogenetice	Evoluția clonală	Evoluţia clonală, aberațiile cromozomiale noi (al 2-lea Ph, trisomia 8, isocromozom 17q, trisomia 19, complex karyotype sau aberațiile 3q26.2)	Evoluţia policlonală
Anemia	---	Refractară	Refractară
Criteriul provizoriu de răspuns la inhibitorii tirozinkinazei		Indicatorii hematologici, citogenetici și moleculari de refracteritate la doi ITK consecutiv, apariția a două și mai multe mutații în gena BCR-ABL1 în perioada terapiei cu inhibitorii tirozinkinazei	

Faza cronică precoce clinic este asimptomatică și aferentă de leucocitoză care nu depășește 30 x 10^9/l. Pacienții sunt somatic compensați. Splina nu se palpează. În hemoleucogramă se determină devierea în stânga până la metamielocite și mielocite, asocierea eozinofilo-bazofilică. Numărul de trombocite este normal sau majorat nesemnificativ. Maladia se depistează adesea ocazional prin hemoleucogramă şi ultrasonografia abdominală (splenomegalie). În faza cronică tardivă la majoritatea pacienților se alterează starea generală datorită creșterii masei de celule leucemice. Bolnavii manifestă astenie, micșorarea capacității de muncă, pierdere ponderală, senzație de greutate sau dureri la nivelul hipocondrului stâng relaționate splenomegaliei. Splenomegalia este simptomul cvazi-constant al LMC, dimensiunile splinei fiind în corelare cu gradul de progresare a maladiei și leucocitoză. Ganglionii limfatici nu sunt măriți. Aproximativ în 50% de cazuri se determină hepatomegalia. În hemoleucogramă

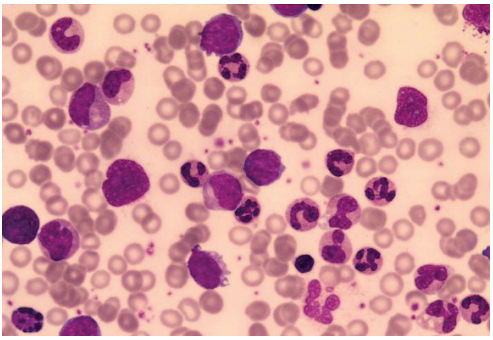
se observă leucocitoza marcantă, care poate atinge valori de 300-500 x 10^9/l, devierea în stânga până la promielocite, mielocite, metamielocite și procent mic de celule blastice. Se depistează asocierea eozinofilo-bazofilică. În faza cronică tardivă hematopatia malignă respectivă poate fi asimptomatică în 15 – 30% de cazuri sau asociată cu complicații metabolice (accese de gută, nefropatie urică) și cele cauzate de hiperleucocitoză (infarct al splinei, edem al retinei, stupor, microtromboze retiniene, în corp cavernos, etc.). Faza de accelerare urmează după faza cronică și se caracterizează prin reducerea eficacității chimioterapiei anterioare, agravarea stării pacientului, creșterea splenomegaliei, apariția febrei nemotivate de infecție, osalgiilor, dezvoltarea tumorilor extramedulare mieloblastice în țesuturile moi, oasele, spațiul epidural. În hemoleucogramă crește procentajul de celule blastice, bazofilia. Aceste simptome apar cu 6-12 luni până la instalarea fazei acute – crizei blastice. La 20% de pacienți transformarea în faza acută se produce fără dezvoltarea fazei de accelerare. Tabloul clinico-hematologic în faza acută corespunde tabloului clinico-hematologic al leucemiei acute în funcție de tipul morfologic/profilul imunofenotipic al crizei blastice: mieloid (80%) sau limfoid (20%). Se determină sindroamele: anemic, hemoragic, proliferativ și de complucații infecțioase. În criza mieloblastică în celulele blastice se constată expresia fenotipului CD34. În aspiratul medular se vizualizează clastere de celulele blastice, care depășesc 20%. În sângele periferic se depistează fragmente de nuclee megacariocitare, eritrocariocite. În unele cazuri faza acută evoluează sub formă de sarcomatizare, cu afectarea limfoganglionilor, oaselor, altor organe.



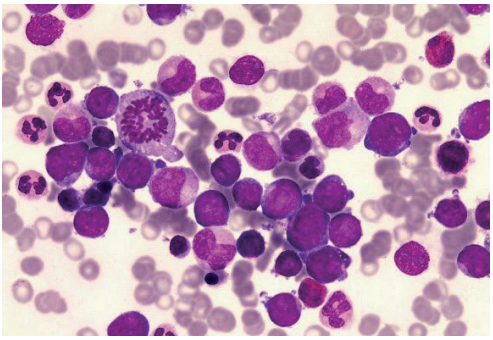
Frotiul sangvin în faza cronică a leucemiei mieloide cronice



Frotiul medular în faza cronică a leucemiei mieloide cronice



Frotiul sangvin în faza acută a leucemiei mieloide cronice



Frotiul medular în faza acută a leucemiei mieloide cronice

Diagnosticul de laborator și imagistic. Investigaţiile obligatorii pentru confirmarea diagnosticul de LMC sunt:

- hemoleucograma + trombocite + reticulocite, cu determinarea activităţii fosfatazei alcaline în neutrofile (scăzută);
- Puncţia măduvei osoase (în special în fazele de accelerare şi acută), cu examenele citologic, citochimic și imunofenotipic (determinarea celulelor CD34+, inclusiv și în sângele venos);
- Examenul citogenetic al aspiratului medular cu cuantificarea Ph-cromozomului, determinarea markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale prin FISH, nested/multiplex PCR sau RT-PCR (gena de fuziune BCR-ABL responsabilă de producerea transcriptelor himerice p210, p190, p230, produși de transcripție b2a2, b3a2, b2a3, b3a3 si e1a2, m-bcr/M-bcr, mutațiile genei de fuziune BCR-ABL, în special mutația T315I);
- Examenul ultrasonografic al abdomenului.

În scopul evaluării prognosticului LMC și elaborării tacticii de tratament în fiecare caz se estimează scorul de risc după Socal (Tabelul 2).

Diagnosticul diferențial. Diagnosticul diferenţial al LMC se efectuează cu alte patologii care pot evolua cu leucocitoză şi devierea formulei leucocitare în stânga:

- Reacţiile leucemoide de tip mieloid în neoplazii maligne, patologii infecțios-inflamatorii (în faza cronică precoce a LMC);
- Mielofibroza idiopatică (în faza cronică tardivă a LMC);
- Leucemia mielomonocitară cronică (în faza cronică tardivă a LMC);
- Leucemia acută (în faza de accelerare şi acută a LMC).

Tabelul 2. Calculul scorului de risc după Socal

Scorul Sokal	
Scor	= Exp.[0-0116 (vârsta-43,4 ani) + 0,0345 (dimensiunile splinei - 7,51) + 0,188 ([numărul de trombocite / 700] 2 - 0,563) + 0,0887 (procentaj de celule blastice - 2,1)
Riscul scăzut	< 0,8
Riscul intermediar	0,8 – 1,2
Riscul înalt	> 1,2

Tratamentul. Tratamentul LMC a progresat considerabil pe parcurs de ultimii 2 decenii. Scopurile principale ale tratamentului LMC cuprind reducerea proliferării celulelor mieloide şi micşorarea dimensiunilor splinei, obţinerea remisiunii clinico-

hematologice complete, remisiunii citogenetice majore sau complete, remisiunii moleculare majore/optime sau complete, prevenirea recidivelor, reabilitarea fizică a bolnavilor şi reîncadrarea lor în viaţa socială. Luând în consideraţie concepţia clonală de patogenie a hemopatiilor maligne, ca tratament de elecţie a LMC se consideră chimio- sau / şi imunoterapia, urmate de alotransplant de celule stem hematopoietice în cazurile de ineficacitatea lor. Evoluția, rezultatele tratamentului și prognosticul LMC s-au ameliorat fundamental după elaborarea în anul 1996 a terapiei „de țintă" – inhibitorilor tirozinkinazei, care blochează activitatea constantă a genei de fuziune BCR-ABL1 [13]. Transplantul alogenic de celule stem hematopoietice rămâne opțiunea curativă eficientă, cu potențial de vindecare, în special în cazuri de refracteritate la inhibitorii tirozinkinazei [29]. Interferonul recombinant alfa (IFN α-2b) poate fi considerată în continuare metoda validă de tratament, contribuind la obținerea răspunsului citogenetic major la 40% de pacienți și răspunsului cytogenetic complet la 25% de pacienți. În faza cronică a LMC pe fundal de medicaţie cu IFN α-2b, răspunsul clinico-hematologic complet poate fi obţinut în 81% din cazuri [3,24,30]. Supraviețuirea peste 5 ani a bolnavilor trataţi cu IFN α-2b constituie 57%, fiind superioară supraviețuirii pacienţilor trataţi cu chimioterapie (42%) [24]. Combinarea IFN α-2b cu Cytarabinum majorează rata răspunsului citogenetic complet pînă la 35%.

Tratamentul LMC poate fi efectuat atât în condiţii de ambulatoriu şi de staţionar de zi, cât şi în staţionarul specializat de hematologie, fapt care depinde de faza clinico-evolutivă a bolii şi de prezenţa complicaţiilor.

La 1-ma etapă**,** în scopul reducerii proliferării mieloide şi micşorării dimensiunilor splinei, se utilizează următoarele opţiuni curative, în funcţie de faza LMC:

- Faza cronică precoce: MChT cu Busulfanum – 2 mg de 1–3 ori în săptămînă; MChT „de ţintă" cu Imatinibum– 400 mg/zi, Nilotinibum – 600 mg/zi, Dasatinibum – 100 mg/zi, Bosutinibum – 500 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi (după posibilităţi). Faza cronică tardivă: MChT cu Busulfanum – 4–6 mg/zi; MChT cu Hydroxicarbamidum – 2–4 g/zi; MChT „de ţintă" cu Imatinibum 400 mg/zi ; MChT „de ţintă" cu Nilotinibum – 600 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma linie) sau 800 mg/zi, Dasatinibum – 100 mg/zi, Bosutinibum – 500 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi (după posibilităţi).
- Faza de accelerare: PChT cu Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Hydroxicarbamidum – 2 g/zi *sau* Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Busulfanum – 4–6 mg/zi; MChT cu Cytarabinum – 20 mg/m^2/zi 14–21 zile; MChT „de ţintă" cu Imatinibum – 600 mg/zi, Nilotinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum – 140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi.
- Faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în funcţie de tipul morfologic/profilul imunofenotipic al crizei blastice; MChT „de ţintă" cu Imatinibum– 800 mg/zi, Dasatinibum – 140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi.

La a 2-a etapă de tratament, pentru obţinerea remisiunii clinico-hematologice complete, remisiunii citogenetice majore sau complete şi remisiunii moleculare optime sau complete se efectuează în:

- faza cronică, inclusiv obţinută în rezultatul transformării după tratament din faza de accelerare şi acută: IFN α-2b – 5 000 000 UI/m^2 zilnic; IFN α-2b – 5 000 000 UI/m^2 zilnic + Cytarabinum – 20 mg/m^2/zi (10 zile lunar); MChT „de ţintă" cu Imatinibum– 400 mg/zi; MChT „de ţintă" cu Nilotinibum – 600 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma linie) sau 800 mg/zi, Dasatinibum – 100 mg/zi, Bosutinibum – 500 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum, Nilotinibum sau Dasatinibum).
- faza de accelerare: IFN α-2b 5 000 000 UI/m^2 zilnic + Cytarabinum 20 mg/m^2/zi (10 zile lunar); MChT „de ţintă" cu Imatinibum– 600 mg/zi, Nilotinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum – 140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi.
- faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în funcţie de tipul morfologic/profilul imunofenotipic al crizei blastice; MChT „de ţintă" cu Imatinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum – 140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi.

La a 3-a etapă**,** în scopul profilaxiei recidivelor procesului leucemic, se aplică:

- Terapia de întreţinere cu IFN α-2b – 5 000 000 UI/m^2 zilnic.
- MChT de întreţinere cu Busulfanum – 2 mg de 1–3 ori în săptămînă *sau* Hydroxicarbamidum – 0,5–1 g zilnic / peste o zi în faza cronică a LMC în cazurile de medicaţie axată numai pe obţinerea răspunsului clinico-hematologic.
- PChT de reinducere/mentenanță cu Hydroxicarbamidum – 0,5–1 g/zi + Cytarabinum – 10–20 mg/m^2/zi pentru o perioadă de 10 zile ale fiecărei luni, în fazele cronică şi de accelerare ale LMC.
- MChT „de ţintă" cu Imatinibum– 400–800 mg/zi în funcţie de faza LMC.
- MChT „de ţintă" cu Nilotinibum – 600–800 mg/zi, Dasatinibum – 100–140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi în funcţie de faza LMC.
- PChT de reinducţie conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în faza acută a LMC.

Alotransplantul de celule stem hematopoietice poate fi efectuat în toate fazele LMC în cazurile de ineficacitate a chimio- şi a imunoterapiei şi în prezenţa donatorului HLA-compatibil. După medicaţia cu Imatinibum, transplantul medular alogeneic trebuie să fie considerat ca opţiune curativă de elecţie în lipsa răspunsului complet hematologic, citogenetic şi molecular, respectiv peste 3, 12 şi peste 18 luni [2,5,7,14,22,23,30,31].

Splenectomia în prezent nu este considerată ca opțiunea validă și standardă de tratament în faza cronică a LMC, deoarece nu îndepărtează dezvoltarea fazei acute. Sunt comunicări publicate despre efectuarea splenectomiei la pacienții cu ruptura splinei asociată de instabilitatea hemodinamică [25] și infarctul splenic masiv la persistența simptomelor și complicațiilor medicamentos necontrolabile [1]. **Studiile** efectuate de conf. univ. Vasile Musteață în cadrul IMSP Institutul Oncologic și a Disciplinei de hematologie relevă că în Departamentul Hematologie la evidență și tratament cu inhibitorii tirozinkinazei se află 2 pacienți cu remisiunea clinico-hematologică completă a LMC, care au fost supuși splenectomiei. La o pacientă cu ruptura splinei în debutul LMC în iulie anului 2013, cu formarea de hematom lienal în hil și lichid liber în cavitatea peritoneală, splenectomia a fost făcută în IMSP Institutul de Medicină Urgentă, supraviețuirea fiind estimată la 6,5 ani în ianuarie anului 2020. La al 2-lea bolnav cu diagnosticul de LMC, faza cronică tardivă, confirmat în septembrie anului 2000, splenectomia s-a efectuat în luna următoare din cauza infarctelor repetate, medicamentos necontrolabile, supraviețuirea fiind evaluată la 19,3 ani în ianuarie anului 2020.

Tratamentul hemotransfuzional de suport are caracter substitutiv. În determinarea indicaţiilor pentru transfuzie de concentrat eritrocitar sau trombocitar, rolul principal aparţine stării generale a pacientului, gradului de exprimare a sindroamelor anemic şi hemoragic. Transfuziile de concentrat eritrocitar sunt indispensabile în cazurile de scăderea nivelului de Hb sub 80 g/l, cu decompensare somatică. Transfuziile profilactice de concentrat trombocitar sunt indicate în perioada medicaţiei citoreductive, în trombocitopenie < 10 mii/μL, chiar dacă sindromul hemoragic nu este evident.

Criteriile de evaluare a răspunsului la tratament:

- Remisiunea clinico-hematologică completă: Regresia splenomegaliei, absența granulocitelor imature, numărul leucocitar < 10 x 10^9/L, bazofile < 5%, numărul trombocitar < 450 x 10^9/L în hemoleucogramă.
- Răspunsul citogenetic minimal: 66 – 95% de metafaze ale măduvei osoase pozitive la Ph-cromozom.
- Răspunsul citogenetic minor: 36 – 65% de metafaze ale măduvei osoase pozitive la Ph-cromozom.
- Răspunsul citogenetic major: 1 – 35% de metafaze ale măduvei osoase pozitive la Ph-cromozom.
- Răspunsul citogenetic complet: absența metafazelor pozitive la Ph-cromozom în măduva osoasă.
- Răspunsul molecular major (optim): transcriptele genei de fuziune BCR-ABL ≤ 0,1% (IS).
- Răspunsul molecular complet: transcriptele nedectabile ale genei de fuziune BCR-ABL în 2 probe consecutive ale sângelui.

După obținerea răspunsului citogenetic complet și răspunsului molecular major/ complet monitorizarea citogenetică se recomandă de efectuat fiecare 12 luni și monitorizarea moleculară prin RT-PCR – fiecare 6 luni [19].

Prognosticul. În tratamentul chimioterapic convenţional longevitatea medie a pacienţilor cu LMC variază între 4–5 ani, la 30% dintre ei depăşind 10 ani [2]. Totodată, sunt descrise cazurile cu o durată a vieţii de 15–20 de ani. Durata crizei blastice constituie, în medie 4,5 luni, cu extreme de 0,5–15 luni. Până la transformare în faza de accelerare, calitatea vieţii bolnavilor este satisfăcătoare, cu păstrarea capacităţii de muncă. Transplantul alogenic de celule stem hematopoietice, precum şi inhibitorii tirozinkinazei pot fi considerate ca opţiunile curative de vindecare a pacienţilor cu leucemie mieloidă cronică, în faza cronică [4, 7,8,14,18,19,21,22, 23, 24,31].

Bibliografie

1. Aksu T., Erdem A.Y., Fettah A. et. al. Massive splenic infarction and portal vein thrombosis in children with chronic myeloid leukemia. In: J Pediatr Hematol Oncol. 2014, 36 (7), pp. 471-2.
2. Baccarani M., Deininger M., Rosti G., et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. In: Blood. 2013, 122, pp. 872-884.
3. BUYUKASIK Y., C. HAZNEDAROGLU I.C., ILHAN O. Chronic Myeloid Leukemia: Practical Issues in Diagnosis, Treatment and Follow-Up. In: International Journal of Hematology and Oncology. 2010, 20 (2), Suppl. 1, pp. 1-12.
4. Cardis E., Vrijheid M., Blettner M. et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. In: Br Med J. 2005, 331, pp. 77-82.
5. Cervera E., Godinez F., Sosa R., et al. Mexican Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukaemia. In: Journal of Cancer Therapy. 2013, 4, pp. 747-764.
6. Corcimaru I. Leucemia granulocitară cronică. In: Corcimaru I. "Hematologie". Chişinău: Centrul Editorial – Poligrafic Medicina, 2007, pp. 178-189.
7. Cortes E. J., List A., Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia. In: Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J. et al. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 8th Edition. New York, CMP Healthcare Media, 2004, pp. 773-786.
8. Cortes J. E., Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. In: Blood. 2012, 120 (7), pp. 1390-1397.
9. Craigie D. Case of disease of the spleen in which death took place consequent on the presence of purulent matter in the blood. In: Edinb Med Surg J. 1845, 64, pp. 400-413.
10. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. In: Blood. 1951, 6, pp. 372–375.

11. Daniels R. D., Kubale T. L., Spitz H. B. Radiation exposure from work-related medical X-rays at the Portsmouth Naval Shipyard. In: Am J Ind Med. 2005, 47, pp. 206-216.

12. Dorfman L.E., Floriani M.A., Oliveira T. M. et al. The role of cytogenetics and molecular biology in the diagnosis, treatment and monitoring of patients with chronic myeloid leukemia In: J Bras Patol Med Lab. 2018, 54 (2), pp. 83-91.

13. Druker B.J., Tamura S., Buchdunger E. et al. Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL positive cells. In: Nat Med. 1996, 2 (5), pp. 561-566.

14. ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: Annals of Oncology. 2017, 28 (4), iv. 41-51.

15. Fernberg P., Odenbro A., Bellocco R., et al. Tobacco use, body mass index, and the risk of leukemia and multiple myeloma: a nationwide cohort study in Sweden. In: Cancer Res. 2007, 67, pp. 5983-5986.

16. Glass D.C., Gray C.N., Jolley D.J. et al. Leukemia risk associated with low level benzene exposure. In: Epidemiology. 2003, 15, pp. 569-577.

17. Goldman J.M., Daley G.Q. Chronic Myeloid Leukemia — A Brief History. In: Myeloproliferative Disorders. Hematologic Malignancies. Springer, Berlin, Heidelberg, 2007, pp. 1-12.

18. Hughes T.P., Ross D.M, Melo J.V. Handbook of chronic myeloid leukemia. Springer International Publishing Switzerland, 2016, pp. 1-66.

19. Jabbour E., Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. In: Am J Hematol. 2018, 93, pp. 442-459.

20. Larsson S.C., Wolk A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies. In: Int J Cancer. 2008, 122, pp. 1418-1421.

21. Musteata V. Good clinical practice in chronic myeloid leukemia: advances and prospects at the Institute of Oncology of Moldova. In: Journal of BUON. Athens, Greece, 2010, 15, pp. 188-189.

22. Niederwieser D. HSCT for chronic myeloid leukemia in adults. In: Apperley J., Carreras E., Gluckman E. et al. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. European School of Haematology. The EBMT Handbook. 5th Edition. Paris: Herissey, 2008, pp. 388-396.

23. O'Brien S., Radich J.P., Deininger M. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Chronic myelogenous leukemia. Version 3.2014. In: National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2014, pp. 1-96.

24. Richard R. E., Linenberger M. Chronic myeloid leukemia. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing, 2005, pp. 178-189.

25. Rueda-Esteban R., Muñoz N.S., Díaz M.B. et al. Spontaneous splenic rupture in a patient with chronic myeloid leukemia: A case report. In: International Journal of Surgery Case Reports. 2019, 66, pp. 122-125.

26. Schubauer-Berigan M. K., Daniels R. D., Fleming D.A. et al. Risk of Chronic Myeloid and Acute Leukemia Mortality after Exposure to Ionizing Radiation among Workers at Four U.S. Nuclear Weapons Facilities and a Nuclear Naval Shipyard. In: Radiat. Res. 2007, 167, pp. 222-232.

27. Silver S. R., Daniels R. D., Taulbee T. D. et al. Differences in mortality by radiation monitoring status in an expanded cohort of Portsmouth Naval Shipyard workers. In: J Occup Environ Med. 2004, 46, pp. 677-690.

28. Strom S., Yamamura Y., Kantarijian H., et al. Leukemia Obesity, Weight Gain, and Risk of Chronic Myeloid. In: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009, 18, pp. 1501-1506.

29. QUINTAS-CARDAMA A., CORTES J.E. Chronic Myeloid Leukemia: Diagnosis and Treatment. In: Mayo Clin Proc. 2006, 81 (7), pp. 973-988.

30. Thompson P.A., Kantarjian H.M., Cortes J.E. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. In: Mayo Clinic Proceedings. 2015, 90 (10), pp. 1440-1454.

31. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А. et al. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. In: Клиническая онкогематология. 2017, 10 (3), cc. 294-316.

11.4. MIELOFIRBOZA IDIOPATICĂ (PRIMARĂ)

Vasile Musteață

Mielofibroza idiopatică (MFI) este cunoscută sub denumirea de mielofibroza primară sau metaplazia mieloidă agnogenă. MFI reprezintă o neoplazie mieloproliferativă cronică, ce derivă din proliferarea mieloidă clonală ca rezultat al transformării maligne a celulei stem. Maladia se caracterizează prin splenomegalie, fibroza măduvei osoase, anemie, hematopoieza extramedulară, tendința spre cașecsie și transformare blastică [14].

Epidemiologia. Conform datelor din majoritatea referințelor bibliografice morbiditatea prin MFI constituie 0,7 – 1 caz la 100000 populație [3,9,10]. Mediana vârstei pacienților depășește indicatorul respectiv în LMC, cifrîndu-se la 65 ani [4,13]. În 11% de cazuri MFI se diagnostică la persoane cu vârsta sub 45 de ani și în 22% de cazuri – sub 55 de ani. În majoritatea studiilor mediana supraviețuirii este estimată la 3,5–5 ani, variind de la un an la unii pacineți până la decenii la alții. MFI pentru prima dată a fost descrisă în literatură de Gustav Heuck în anul 1879 [8]. Este o patologie eterogenă după aspecte morfologice, clinico-evolutive și variabilitatea prognostică.

Etiologia. Printre factorii favorizanți sau de risc pentru dezvoltarea MFI se consideră expunerea la noxe chimice industriale (derivații de toluen, benzene), precum și la iradiere în doze înalte.

Patogenia. Aproximativ 85–90% de pacienți cu MFI sunt purtători de mutații în JAK2, MPL (myeloproliferative leukemia) sau CALR (calreticulin) gene, care sunt driverii de proliferare excesivă [1,12,14]. Mutațiile respective nu sunt specifice pentru MFI și se determină la bolnavii cu policitemia vera și trombocitemia esențială. Studiile molecular-genetice au identificat mutația somatică JAK2-V617F la pacienții cu MFI, policitemia vera și trombocitemia esențială în anul 2005 [1]. Mutația se formează în exonul 14 a genei JAK2. Datele referințelor bibliografice indică precum mecanismul patogenetic principal constituie dereglarea Janus kinazelor (traductorilor de semnale) și a activatorilor de transcripție (JAK/STAT) a cascadei de transmitere a semnalelor. Se produce creșterea semnalării prin traductorii JAK2 kinazei și activatorii de transcripție STAT3 și STAT5. JAK2 kinaza participă în semnalarea de la receptori de citochine mieloide. Aceasta se atașează de receptorii mieloizi homodimerici, inclusiv receptorul eritropoietinei, receptorul trombopoietinei (MPL) și receptorul factorului de stimulare a coloniilor granulocitare. Gena MPL este localizată în cromozomul 1p34, codează receptorul trombopoietinei și contribuie la creșterea și supraviețuirea megacariocitelor. Mutațiile codonului W515 activează receptorul trombopoietinei prin stimularea citochin-independentă a cascadei JAK-STAT. Fibroza medulară rezultă din reacția nespecifică la activitatea clonală malignă, fibroblaștii fiind stimulați de PDGF, calmodulin, TGFB și VEGF. Membrii familiilor pacienților cu MFI au risc crescut de dezvoltare a neoplaziilor mieloproliferative cronice din cauza existenței a locusurilor cromozomiale de predispoziție. Pacienții cu MFI triplu negativă la mutațiile JAK2, CALR și MPL demonstrează rata superioară de transformare blastică, avînd un prognostic nefavorabil.

Tabloul clinico-hematologic. Tabloul clinic al MFI este variabil. Ca și în LMC aproximativ 30% de pacienți pot fi asimptomatici sau oligosimptomatici la momentul diagnosticării, maladia fiind depistată ocazional datorită modificărior în hemoleucogramă și a splenomegaliei. Majoritatea bolnavilor prezintă splenomegalie sau spleno- și hepatomegalie, anemie progresivă, simptome constituționale (febră, transpirații nocturne) sau hipercatabolice (pierderea ponderală, anorexia) [1,12,14]. Splenomegalia poate cauza dureri abdominale sau disconfort abdominal. Se pot constata cefalee, fatigabilitate, edeme periferice, ascită, prurit cutanat, osalgii, tromboze, infarcte splenice. Aceste simptome reduc considerabil calitatea vieții bolnavilor. Patologia evoluează treptat din faza prefibrotică în faza fibrotică cu dezvoltarea progredientă a insuficienței medulare. Hemoleucograma denotă leucocitoză variabilă ($\geq 25 \times 10^9$/l – în 10% de cazuri) sau leucopenie ($<3 \times 10^9$/l – în 10% de cazuri), trombocitopenie (40% de cazuri) sau trombocitoză.

Diagnosticul de laborator și imagistic. Diagnosticul de MFI se bazează pe rezultatele examenului histopatologic al măduvei osoase (Figura 1, 2) și ale investigațiilor molecular-genetice pentru detecția mutațiilor JAK2, MPL sau CALR. Grupul de lucru al OMS în domeniul neoplaziilor mieloproliferative a identificat criteriile diagnostice majore și minore ale fazei prefibrotice și fibrotice a MFI (Tabelul 1) [2,12].

Investigaţiile obligatorii pentru confirmarea diagnosticul de MFI sunt:

- AGS + trombocite + reticulocite;
- Trepanobiopsia măduvei osoase cu examenul histopatologic;
- Puncţia măduvei osoase (în special în faza acută), cu examenele citologic, citochimic și imunofenotipic (determinarea celulelor CD34+ înclusiv și în sângelele venos);
- Examenul citogenetic și molecular al aspiratului medular, sângelui venos cu determinarea markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale prin FISH, nested/multiplex PCR sau RT-PCR (transcriptul p210 a genei de fuziune BCR-ABL, detecția cantitativă a mutației JAK2 V617F, detecția cantitativă a mutației MPL, detecția trisomiei 9 sau del(13q));
- Examenul ultrasonografic al abdomenului.

Tabelul 1. Criteriile diagnostice ale fazei prefibrotice și fibrotice a mielofibrozei idiopatice conform Clasificării OMS revizuite în anul 2016 [2, 12]

Criterii	**Faza prefibrotică a mielofibrozei idiopatice**	**Faza fibrotică a mielofibrozei idiopatice**
Majore	1. Proliferarea și atipia megacariocitelor, fără fibroza reticulinică > gradul 1, asociată cu celularitatea medulară crescută și ajustată la vârstă, proliferarea granulocitelor și adesea eritropoieza redusă. 2. Necorespunderea criteriilor O.M.S. pentru LMC BCR-ABL_1+, PV, TE, sindroamele mielodisplazice. 3. Prezența mutațiilor JAK2, CALR sau MPL, în absența mutațiilor respective - prezența altor marcheri clonali sau absența fibrozei medulare reticulinice reactive minore.	1. Proliferarea și atipia megacariocitelor, asociată cu fibroza reticulinică sau/și colagenică de gradul 2-3. 2. Necorespunderea criteriilor O.M.S. pentru LMC BCR-ABL_1+, PV, TE, sindroamele mielodisplazice. 3. Prezența mutațiilor JAK2, CALR sau MPL, în absența mutațiilor respective - prezența altor marcheri clonali sau absența fibrozei medulare reticulinice reactive minore.
Minore	Prezențacel puțin a unua din criteriile următoare, confirmate în 2 determinări consecutive: a. Anemia neatribuită comorbidităților. b. Leucocitoza > $11x10^9$/l. c. Splenomegalia palpabilă. d. LDH crescută peste valori de referință.	Prezențacel puțin a unui din criteriile următoare, confirmate în 2 determinări consecutive: a. Anemia neatribuită comorbidităților. b. Leucocitoza > $11x10^9$/l. c. Splenomegalia palpabilă. d. LDH crescută peste valori de referință. e. Leucoeritroblastoza.
Diagnosticul	Prezența a 3 criterii majore și, cel puțin, a unui criteriu minor	

Nota: Adaptat de la Arber D.A. et al. [2016], cu permisiunea American Society of Hematology [2, 12]

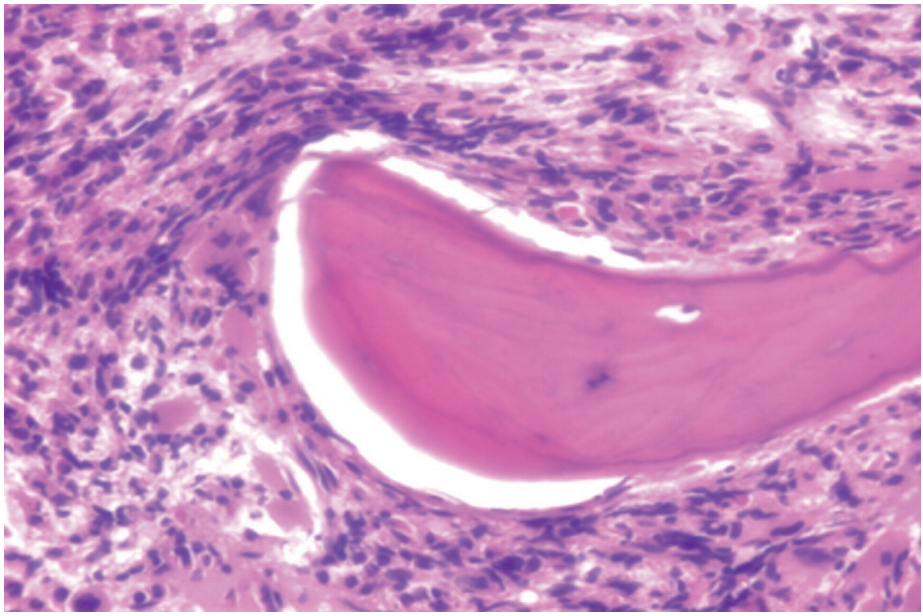


Fig. 1. *Tabloul histopatologic al măduvei osoase în mielofibroza idiopatică*

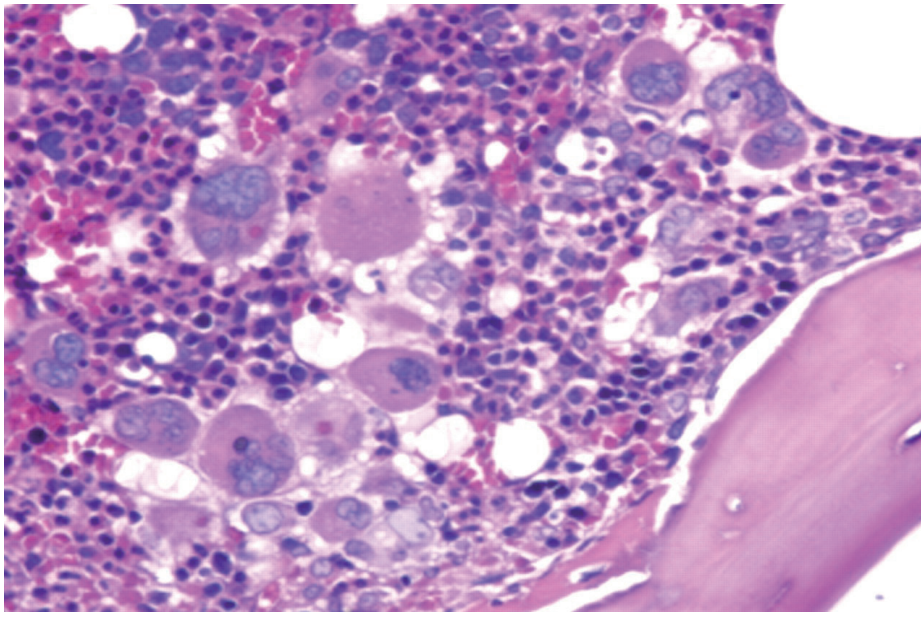


Fig. 2. *Tabloul histopatologic al măduvei osoase în mielofibroza idiopatică*

Modificările relevante în hemoleucogramă includ leucocitoză moderată, cu devierea în stânga până la mielocite, metamielocite, unice celule blastice. Nivelul hemoglobinei și numărul de eritrocitepoate pot fi scăzute, în limitele normale sau, rareori, crescute (tip Vaughan). Se observă anizocitoza și poichilocitoza eritrocitelor, eritrocariocitele. Numărul de trombocite variază de la trombocitopenie până la hipertrombocitoză (≥1000 x 10^9/l).

Examenul histopatologic al trepanobioptatului medular relevă hipercelularitate din contul proliferării excesive a liniilor celulare granulocitare, eritrocariocitare și megacariocitare, numărul crescut de megacariocite [12, 14]. În unele cavități medulare, în special în faza fibrotică se determină fibroza sub formă de depozitare a fibrelor reticulinice și colagenice.

Sunt elaborate sistemele de calcul al scorului pronostic în MFI. Sistemul Internațional de Scor Pronostic (IPSS), alcătuit în 2009, aplică 5 factori de risc pentru a estima supraviețuirea: prezența simptomelor constituționale, vârsta peste 65 de ani, nivelul hemoglobinei sub 10 g/dL, numărul leucocitar peste 25 x 10^9/l, procentajul de celule blastice circulante ≥ 1% (Tabelul 2, 3) [12]. În anul 2011 a fost elaborat sistemul DIPSS-plus, care a integrat datele despre necesitatea în transfuzii de concentrat eitrocitar, cariotipul nefavorabil și numărul trombocitar sub 100 x 10^9/l. Pacienții au fost stratificați în 4 grupuri de risc: risc scăzut (nu sunt factori de risc), risc intermediar-1 (1 factor de risc), risc intermediar-2 (2 – 3 factori de risc) și risc înalt (≥4 factori de risc), mediana supraviețuirii fiind echivalată respectiv cu 185, 78, 36 și 16 luni.

Tabelul 2. Sistemele Internaționale de Scor Pronostic pentru mielofibroza idiopatică [6, 10, 12]

Variabile	**IPSS**	**DIPSS**	**DIPSS plus**
Vârsta > 65 ani	+	+	+
Simptomele constituționale[1]	+	+	+
Hb < 100 g/l	+ +		+
Numărul de leucocite > 25 x 10^9/l	+	+	+
Procentajul de celule blastice ≥ 1%	+	+	+
Numărul de trombocite < 100 x 10^9/l			+
Necesitatea în transfuzii de concentrat eritrocitar			+

Cariotipul nefavorabil[2]			+
Punctaj per variabilă	1 punct pentru fiecare	1 punct pentru fiecare, Hb = 2	1 punct pentru fiecare

Nota:

IPSS – International Prognostic Scoring system, DIPSS – IPSS dinamic, DIPSS plus – IPSS dinamic plus factorii prognostici adiționali;

[1] Pierderea ponderală 10% de la masa corporală în anul stabilrii diagnosticului de mielofibroza idiopatică și/sau febra nemotivată sau transpirația excesivă persistentă peste o lună;

[2] Cariotipul complex sau unic sau aberațiile cromozomiale: +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3) sau 11q23 rearanjări.

Tabelul 3. Prognoza în mielofibroza idiopatică în funcție de Sistemul Internațional de Scor Pronostic [6, 10, 12]

Grupul de risc	IPSS		DIPSS		DIPSS plus	
	Nr. de factori	Mediana supraviețuirii, ani	Nr. de factori	Mediana supraviețuirii, ani	Nr. de factori	Mediana supraviețuirii, ani
Scăzut	0	11.3	0	Nu este atinsă	0	15.4
Intermediar-1	1	7.9	1, 2	14.2	1	6.5
Intermediary-2	2	4.0	3, 4	4	2, 3	2.9
Înalt	≥ 3	2.3	5, 6	1.5	≥ 4	1.3

Nota:

IPSS – International Prognostic Scoring system, DIPSS – IPSS dinamic, DIPSS plus – IPSS dinamic plus factorii prognostici adiționali

Diagnosticul diferențial. Diagnosticul diferenţial al MFI se efectuează cu alte patologii care pot evolua cu splenomegalie, leucocitoză sau leucopenie, trombocitoză sau trombocitopenie, devierea formulei leucocitare în stânga:

- Alte neoplazii mieloproliferative cronice (LMC, policitemia vera, trombocitemia esențială);
- Leucemia acută megacarioblastică;
- Sindroamele mielodisplazice;
- Hemopatiile maligne cu afectarea metastatică a măduvei osoase (limfomul Hodgkin, limfoamele non-Hodgkin);

- Carcinom metastatic;
- Maladii inflamatorii, infecțioase (boala Paget, tuberculoza).

Tratamentul. Tratamentul contemporan al MFI este axat la creșterea supraviețuirii și calității vieții pacienților, prevenirea și combaterea complicațiilor trombo-embolice și hemoragice, controlul simptomelor sistemice. Ghidurile internaționale și studiile publicate denotă că la bolnavii sub 60 de ani transplantul medular alogenic constituie opțiunea de elecție a tratamentului, care poate prelungi considerabil longevitatea, cu potențial de vindecare [12,13,14]. Datele literaturii rezultă că supraviețuirea generală peste 3 ani și supraviețuirea fără recidive peste 5 ani se cifrează la 39% și 22 – 33% respectiv. Totodată se comunică precum transplantul medular în MFI este asociat cu rata de 50% de decese și morbidități relaționate.

Valoarea terapiei specifice la pacienții asimptomatici sau oligosimptomatici cu risc scazut sau intermediar-1 este considerată contestabilă. Tratamentul se indică la apariția anemiei, splenomegaliei masive, osalgiilor, hipertensiei pulmonare, simptomelor constituționale, hiperleuco- și trombocitozei. În cazurile cu simptome marcante, în special cu anemie se poate administra Talidomida (50 mg zilnic) în combinație cu Prednisolona (0,5 mg/kg zilnic) sau Lenalidomida (10 mg zilnic) în combinație cu Prednisolona (0,25 – 0,5 mg/kg zilnic), hormoni androgeni, Danazol (600 mg zilnic), transfuzii de concentrat eritrocitar deleucocitat sau deplasmatizat. Se raportează despre eficacitatea mai înaltă a lenalidomidei la bolnavii cu del(5q31). La pacienții cu splenomegalie și trombocitoză ca tratament de 1-ma linie se utilizează monochimioterapia cu Hydroxycarbamida (20 – 30 mg/kg/zi). Interferon-α poate induce remisiuni moleculare în neoplazii mieloproliferative cronice JAK2-pozitive, nu posedă efecte teratogene și este preferabil la bolnavii sub 60 ani în calitate de opțiunea curativă de linia a 2-a. Doza de inducere a Interferonei-α constituie 3 MUI x 3 ori/ săptămână, întreținerea răspunsului fiind efectuată în doza minimă care menține valorile hemoleucogramei în limitele normei. Splenectomia este indicată în cazurile cu splenomegalie masivă refractară la tratament medicamentos, asociată cu hipertensie portală, anemie hemolitică.

În tratamentul anemiei poate fi utilizată Eritropoietina umana recombinata. Conform datelor surselor bibliografice contemporane eficacitatea eritropoietinei se constată la aproximativ 30 – 50% de pacienți, în special în cazurile cu concentrația plasmatică a EPO sub 125 mU/mL și cu rata lunară a transfuziilor de concentrat eritrocitar nu mai mult de 3 unități [5,11]. Doza inițială de Eritropoietină constituie 600 U/kg în săptămână (doza maximă 40 000 U în săptămână).

Pacienții cu risc intermediar-2 sau înalt, în special cu mutațiile pronostical nefavorabile ASXL1 and SRSF2, trebuie să fie considerați pentru opțiunii de transplant medular alogenic sau inhibitorii de JAK kinaze (Ruxolitinib, Momelotinib). Doza inițială de Ruxolitinib recomandată în tratamentul MFI este de 15 mg de două ori pe zi, pentru pacienții cu un număr de trombocite între 100 – 200 x 10^9/l, și de 20 mg de

două ori pe zi, pentru pacienţii cu un număr de trombocite de peste 200 x 10^9/l. Doza de inducere de Momelotinib este de 300 mg zilnic.

În cazurile de transformare în faza acută sub formă de criza blastică se efectuează tratamentul recomandat în leucemiile acute corespunzător tipului morfocitochimic.

În scopul profilaxiei și combaterii nefrolitiazei și artritei gutoase se recomandă de administrat Alopurinol în doză de 200 – 600 mg zilnic.

Prognosticul. Indicele supraviețuirii pacienților cu MFI variază în limitele largi, având nivel minim de 1 – 2 ani și atingînd sub control medicamentos 20 – 30 de ani în cazurile cu risc scăzut sau risc intermediar-1. Conform datelor literaturii mondiale supraviețuirea în MFI (mediana – 5,9 ani) este inferioară indicatorului respectiv în celelalte neoplazii mieloproliferative cronice Ph-negative ca policitemia vera (mediana – 13,5 ani) și trombocitemia esențială (mediana – 19,8 ani) [7].

Bibliografie

1. Alshemmari S.H., Rajan R., Emadi A. Molecular Pathogenesis and Clinical Significance of Driver Mutations in Primary Myelofibrosis: A Review. In: Med Princ Pract. 2016, 25, pp. 501-509.
2. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. In: Blood. 2016, 127, pp. 2391-2405.
3. BARBUI T. et al. Problems and pitfalls regarding WHO defined diagnosis of early/prefibrotic primary myelofibrosis versus essential thrombocythemia. In: Leukemia. 2013, 27, pp. 1953-1958.
4. Cervantes F. Modern management of myelofibrosis. In: British Journal of Haematology. 2004, 128, pp. 583-592.
5. Cervantes, F. et al. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. In: Br J Haematol. 2004, 127 (4), pp. 399-403.
6. Deadmond M.A., Smith-Gagen J.A. Changing incidence of myeloproliferative neoplasms: trends and subgroup risk profiles in the USA, 1973-2011. In: J Cancer Res Clin Oncol. 2015, 141, pp. 2131-2138.
7. Geyer H.L., Scherber R.M., Dueck A.C. et al. Distinct clustering of symptomatic burden among myeloproliferative neoplasm patients: retrospective assessment in 1470 patients. In: Blood. 2014, 123, pp. 3803-3810.
8. Heuck G. Zwei Fälle von Leukämie mit eigenthümlichem Blut-resp. Knochenmarksbefund. In: Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin. 1879, 78 (3), pp. 475-496.
9. Mehta J. et al. Epidemiology of myeloproliferative neoplasm in the United States. In: Leuk. Lymphoma. 2014, 5 (3), pp. 595-600.

10. MOULARD O. et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. In: European Journal of Haematolology. 2014, 92, pp. 289-297.
11. Rodriguez J.N. et al. rHuEpo for the treatment of anemia in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Experience in 6 patients and meta-analytical approach. In: Haematologica. 1998, 83 (7), pp. 616-621.
12. Takenaka K., Shimoda K., Akashi K. Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis. In: Korean J Intern Med. 2018, 33, pp. 679-690.
13. Tefferi A. The forgotten myeloproliferative disorder: myeloid metaplasia. In: Oncologist. 2003, 8 (3), pp. 225-231.
14. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. In: American Journal of Hematology. 2016, 91 (12), pp. 1262-1271.

11.5. LIMFOMUL HODGKIN

Sanda Buruiană

Limfomul Hodgkin (LH) este o tumoare malignă a ţesutului limfatic [1]. Pentru prima dată ca unitate nozologică de sine stătătoare, a fost descris în 1832 de Thomas Hodgkin [2].

Epidemiologia Limfomului Hodgkin

LH se poate dezvolta la orice vârstă, însă cu un apogeu al morbidităţii la vârsta 16-35 de ani maximum la vârsta de 25-30 de ani. Incidenţa este mai mare la bărbaţi decât la femei [3]. Dezvoltarea LH la o vârstă tânără constituie o problemă socială. Incidenţa LH în SUA este de 2,6 cazuri la 100.00 de persoane şi reprezintă 11,2 % din toate limfoamele primar depistate [4]. În Europa incidenţa LH este de 2,3 cazuri la 100.00 de persoane, moratlitatea constituind 0,4 cazuri la 100.000 de oameni pe an [4]. În Republica Moldova indicele morbidităţii constituie 1,47 cazuri la 100.000 locuitori [5].

Până la mijlocul sec. XX LH era considerat o maladie cu un prognostic fatal. Însă ulterior a devenit una din primele tumori maligne cu un potenţial major de-a fi curabilă. Elaborarea şi implementarea programelor contemporane de terapie în ultimii 20-30 de ani considerabil au îmbunătăţit rezultatele tratamentului la pacienţii cu LH [6]. În stadiile locale supravieţuirea de lungă durată de 10 ani şi mai mult depăşeşte 90% [6].

Patogenia Limfomului Hodgkin

Celulele Sternberg-Reed îşi au originea din limfocitele B (LB)-celulele germinale ale ganglionului limfatic, care îşi pierd în mare parte fenotipul LB. Leziunile genetice

recurente afectează frecvent căile de semnalizare NF-kB (factorul nuclear kB) sau JAK/STAT (traductor de semnal şi activator al transcrierii), care sunt active în aceste celule sau sunt implicate în evaziunea imună a celulelor Sternberg-Reed [7]. Metastazarea la început are loc pe cale limfatică, ulterior pe cale hematogenă [5]. Iniţial se afectează un singur ganglion limfatic, ulterior procesul tumoral se extinde în ganglionii limfatici din aceeaşi zonă anatomică, apoi se răspândeşte la alte zone de ganglioni limfatici, de regulă, la zonele vecine celei primare, deci are loc o consecutivitate în apariția și extinderea procesului tumoral [5]. Consecutivitatea apariției și extinderii procesului tumorl este un criteriu de diagnostic diferenţial al limfoamelor maligne de alte patologii care sunt însoţite de limfadenopatie.

Tabloul clinic al Limfomului Hodgkin

Semne clinice specifice pentru LH nu sunt. Tabloul clinic al LH este în funcţie de: localizarea focarului primar, gradul de răspândire a procesului tumoral (stadiul bolii).

În 95-98% din cazuri focarul primar tumoral se dezvoltă în ganglionii limfatici. Predomină afectarea ganglionilor limfatici periferici: cervicali în 50%, supraclaviculari în 25%, axilari în 13%, inghinali – în 1-3% cazuri [5]. Ganglionii limfatici din mediastin sunt primar afectaţi în 10% cazuri, abdominali – în 7,5%, iar retroperitoneali – în 0,6%. Ganglionii limfatici afectaţi sunt indolori şi neaderenţi la ţesututrile adiacente.

Tabloul clinic în LH cu afectare primară a ganglionilor limfatici mediastinali este în funcţie de dimensiunile tumorii [5]. În cazul dimensiunilor mici pacientul este asimptomatic şi poate fi identificat ocazional la cercetările imagistice profilactice ale cutiei toracice. Pe măsura progresării procesului tumoral pot apărea semne clinice, condiţionate de comprimarea organelor din mediastin: căile respiratorii, esofagul, vasele de calibru mare. Pacientul va prezenta acuze la tuse seacă, dispnee, disfagie, edem facial-semne de compresie ale venei cava superioare[5].

LH cu debutul în ganglionii limfatici abdominali atât timp cât ganglionii limfatici sunt de dimensiuni mici parcurg asimptomatic, se pot determina doar la USG şi CT organelor abdominale. În cazurile dimensiunilor mari ale ganglionilor limfatici pot provoca dureri şi semne de compresie a căilor urinare, trunchiurilor nervoase cu disfuncţii ale organelor cavităţii abdominale şi bazinului mic [5].

Pe măsura generalizării LH apar simptomele de intoxicare generală B [8] (fig. 1):

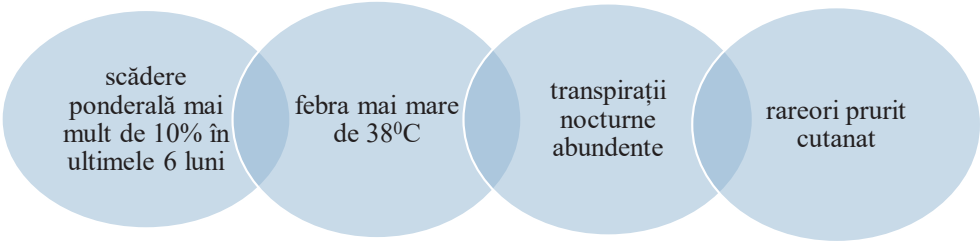


Fig. 1. *Simptomele de intoxicare generală*

Clasificarea clinică internaţională a Limfomului Hodgkin

Pentru determinarea gradului de răspândire a LH a fost adoptată Clasificarea Clinică Internaţională elaborată în Ann Arbor (SUA, 1971) [9]. În conformitate cu această clasificare se deosebesc 4 stadii clinice:

Stadiul I. Afectarea unei singure regiuni de ganglioni limfatici (I) sau a unui singur organ extranodal (I E).

Stadiul II. Afectarea a două sau a mai multor regiuni de ganglioni limfatici de aceeaşi parte a diafragmului (II) sau afectarea primară localizată a unui organ extranodal şi a unei sau a mai multor regiuni de ganglioni limfatici de aceeaşi parte a diafragmului (II E).

Stadiul III. Afectarea a două sau a mai multor regiuni de ganglioni limfatici pe ambele părţi ale diafragmului (III) sau afectarea primară localizată a unui organ extranodal şi a două sau a mai multor regiuni de ganglioni limfatici pe ambele părţi ale diafragmului (III E).

Stadiul IV. Afectarea difuză a unui sau a mai multor organe sau ţesuturi cu ori fără ganglionii limfatici (fig. 2).

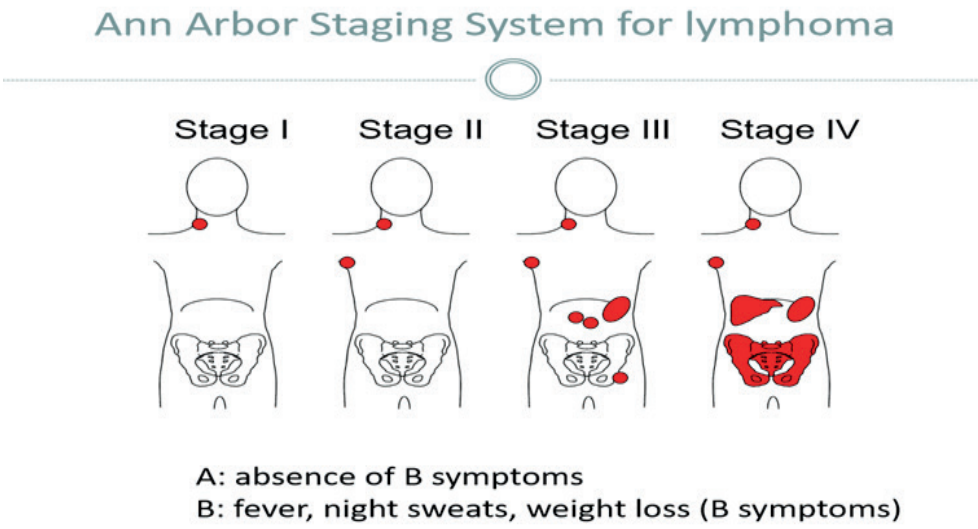


Fig. 2. *Stadiile clinice ale limfomului Hodgkin*

Fiecare stadiu clinic este devizat în funcţie de prezenţa sau absenţa simptomelor de intoxicare generală: **A** (fără simptome de intoxicare generală) și **B** (cu simptome de intoxicare generală): febra mai mare de 38^0C, scădere ponderală mai mult de 10% în ultimele 6 luni, transpiraţii nocturne abundente [5]. În funcţie de prezenţa semnelor biologice de activitate a procesului patologic fiecare stadiu este împărţit în **a** (absenţa semnelor biologice de activitate) şi **b** (prezenţa semnelor biologice de activitate a procesului tumoral):

- VSH>30mm/oră
- Hiperfibrinogenemie (>5,0g/l)
- Hiper α2 globulinemia (>10g/l) [5] .
- Ceruloplasmina (>0,4Un)
- Haptoglobina (>1,5mg%).

Determinarea stadiului clinic al LH se va face în baza:

1. examenului clinic al pacientului prin palparea tuturor grupelor de ganglioni limfatici periferici, ficatului, splinei şi posibila prezenţă a simptomelor B de intoxicare generală.
2. investigaţiilor de laborator: hemoleucograma sângelui periferic, VSH, fibrinogen, LDH, α2 globulina, fosfatază alcalină, teste biochimice pentru funcţiile renală şi hepatică, acid uric seric;
3. investigaţiilor imagistice: radiografia organelor cutiei toracice, tomografia mediastinului şi nazofaringelui, ultrasonografia organelor abdominale, completate cu tomografia computerizată a gâtului, toracelui, abdomenului şi pelvisului; tomografia cu emisie de pozitroni (PET/CT).
4. investigare histologică-trepanobiopsia măduvei oaselor din osul iliac.

Diagnosticul Limfomului Hodgkin

Diagnosticul LH este complex prin aplicarea metodelor de cercetare, rezultatul cărora nu se suprapun, dar se completează. Aceste metode sunt:

Morfologia: citologia şi histologia

Pentru cercetarea morfologică este necesar de efectuat biopsia ganglionului limfatic cu înlăturarea ganglionilor limfatici de durată mai mare în care este deja formată structura morfologică a LH. Preparatele citologice sunt obţinute ca rezultat al punctării formaţiunii tumorale sau al amprentelor tumorii bioptate.

Imunohistochimia

Determinarea tipurilor LNH pe baza studiului doar morfologic este insuficient. Investigaţiile imunohistochimice în diagnosticul LH sunt obligatorii. Pentru LH tip clasic sunt pozitive CD 15 şi CD 30 (fig. 3). În LH nodular cu predominare limfoidă este pozitiv CD 20 şi CD 45, iar CD 15 şi CD 30 sunt negative [10].

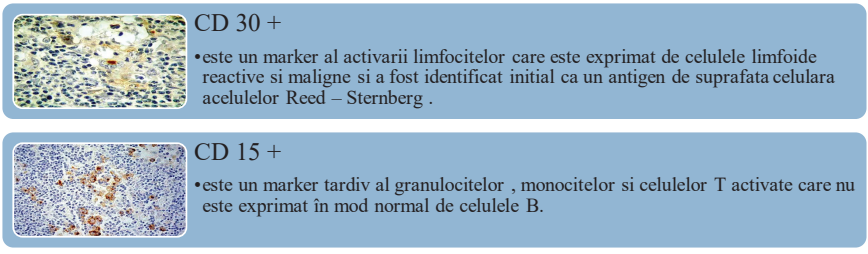


Fig. 3. *Cercetarea imunohistochimică*

Clasificarea morfologică a Limfomului Hodgkin

clasificarea histologică a LH deosebim:

I. Limfom Hodgkin Clasic include 4 tipuri

1.-Limfom Hodgkin, scleroza nodulara (LHSN)

2.-Limfom Hodgkin, celularitate mixtă (LHCM)

3.-Limfom Hodgkin, depletie limfocitară (LHDL)

4.-Limfom Hodgkin cu predominenta limfocitară (LHPL)

II. Limfom Hodgkin nodular (folicular) cu predominenta limfocitară (LHPLN) [10].

Diagnosticul diferenţial al Limfomului Hodgkin

Diagnosticul diferenţial al LH este necesar de efectuat cu:

- Hiperplaziile reactive ale ganglionilor limfatici
- Limfomul non-Hodgkin
- Leucemia limfocitară cronică
- Metastaze ale cancerului în ganglionii limfatici

Hiperplaziile reactive ale ganglionilor limfatici

Hiperplaziile reactive ale ganglionilor limfatici prezintă cea mai frecventă formă de limfadenopatii benigne. Hiperplaziile reactive au un caracter de reacţie regională a ganglionilor limfatici în caz de existenţă a unui focar de infecţie. Spre deosebire de LH în acest caz lipseşte consecutivitatea în apariţia ganglionilor limfatici: ei se măresc concomitent într-o zonă sau în mai multe zone anatomice, sunt de aceleaşi dimensiuni. Lipseşte zona de afectare primară. În dinamică dimensiunile ganglionilor limfatici măriţi se micşorează [5].

Limfomul non-Hodgkin (LNH)

În LNH este caracteristică doar consecutivitatea în apariţia ganglionilor limfatici în zona primară, dar nu este prezentă consecutivitatea în răspândirea procesului tumoral în alte zone de ganglioni limfatici. Extinderea procesului tumoral este în funcţie de localizarea focarului primar tumoral. În LNH în 42-45% focarul tumoral primar este localizat extranodal. Diagnosticul definitiv este posibil de confirmat doar în baza cercetărilor morfologice, imunohistochimice, citogenetice [11].

Leucemia limfocitară cronică (LLC)

La pacienţii cu LLC lipseşte zona tumorală primară. Ganglionii limfatici se măresc concomitent în mai multe zone şi sunt de aceleaşi dimensiuni. Este o sincronizare între dimensiunile ganglionilor limfatici şi numărul de leucocite. În LLC procentul limfocitelor din hemogramă corespunde cu cel din măduva oaselor.

Limfocitele sunt mici cu cromatina nucleului condensată, citoplasma îngustă. Sunt umbre ale limfocitelor semidistruse numite umbrele nucleare sau umbrele Gumprecht. În diagnosticul diferenţial au o importanţă deosebită cercetările imunohistochimice, citogenetice şi biologiei moleculare [5].

Metastaze ale cancerului în ganglionii limfatici

Metastazele reprezintă diseminarea celulelor canceroase din focarul tumoral primar şi formarea noilor colonii de celule tumorale la distanţă în ţesuturile invadate. Afectarea ganglionilor limfatici în acest caz este de caracter secundar. Metastazele de cancer în ganglionii limfatici, de obicei, se asociază cu manifestările clinice afectării organului de către tumoră. Particularităţile fizice ale ganglionilor limfatici majoraţi în urma metastazelor de cancer nu permit de a stabili diagnosticul definitiv. Pentru confirmarea metastazelor de cancer în ganglionii limfatici este necesar de efectuat biopsia ganglionilor limfatici cu cercetarea morfologică, imunohistochimică [5].

Principiile de tratament al limfomului Hodgkin

Scopul tratamentului contemporan al pacienților cu LH este vindecarea cu o durată de viață și calitate a vieții ca și la semenii lor sănătoși. Metoda principală este polichimioterapia și, în unele cazuri, în combinație cu radioterapia. Sarcina tratamentului contemporan este obținerea eficacității maximale cu o toxicitate minimă. Pentru aceasta au fost elaborate criterii de prognostic în funcție de care este aplicat tratamentul LH [9].

Grupele prognostice ale pacienților cu LH pentru determinarea conduitei de tratament

Grupele de prognostic	GHSG	EORT/GELA
Stadiile locale Prognostic favorabil	St. I-II, fără factori de risc	St. I-II, afectare mai sus de diafragm, fără factori de risc
Stadiile locale Prognostic nefavorabil	St. I-II cu factori de risc (C,D)	St. I-II, afectare mai sus de diafragm cu unul sau mai mulţi factori de risc
Stadiile generalizate	St. I-II cu factori de risc (A,B) St. III-IV	St. III-IV
Factorii de risc	A- masă mediastinală mare B- afectare extraganglionară C- VSH crescut D- mai mult de 3 regiuni ganglionare	A -masă mediastinală mare B -vârsta mai mare de 50 de ani C- VSH crescut (>50mm/h fără B simptome sau >30 mm/h cu B simptome) D- ≥ 4 regiuni ganglionare

GHSG- German Hodgkin Study Group
EORT/GELA- European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Group d'Etude des Lymphomes d'Adulte

Tratamentul LH, forma clasică în *stadiile locale (I-II) cu prognostic favorabil* constă în aplicarea a 2-4 cure ABVD cu controlul eficacității prin PET/CT după a 2-a cură, urmate de radioterapie 30Gy la focarele de afectare.

Tratamentul LH, forma clasică în *stadiile locale (I-II) cu prognostic nefavorabil* constă în aplicarea:

a. 4-6 cure ABVD (Adriamicină, Bleomicină, Vinblastin, Dacarbazină), cu controlul eficacității prin PET/CT după a 4-a cură, urmate de radioterapie 30Gy la focarele de afectare.

b. 2 cure BEACOPP (Bleomicină, Etopozid, Adriamicină, Ciclofosfamidă, Oncovin, Procarbazină, Prednisolon) escaladat, cu controlul eficacității prin PET/CT după a 2-a cură, apoi 2-4 cure ABVD, urmate de radioterapie 30Gy la focare (este recomandabilă persoanelor cu vârsta mai mică de 50 de ani) [9].

Tratamentul LH, forma clasică în *stadiile generalizate (I-II cu factorii de risc A,B, III-IV)* constă în aplicarea:

a. 6-8 cure ABVD sau 8 cure BEACOPP escaladat, urmate de radioterapie 30Gy la formaţiunile restante mai mari de 2,5cm (este recomandabilă persoanelor cu vârsta mai mică de 60 de ani).

b. 6-8 cure ABVD, urmate de radioterapie 30Gy la formaţiunile restante mai mari de 2,5cm (este recomandabilă persoanelor cu vârsta mai mare de 60 de ani) [9].

Tratament de menținere în prezent nu se efectuează. În stadiile locale (I-II) supraviețuirea de lungă durată de 10 ani şi mai mult depăşeşte 90%. Dar 5%-10% de pacienţi cu LH sunt refractari la tratament de I linie. La 10-30% de bolnavi cu LH se dezvoltă recăderi: în 90% de cazuri recăderile sunt constatate pe parcursul următorilor 2 ani. Recăderea maladiei are un prognostic rezervat cu o supraviețuire de până la 50%. Tratamentul formelor refractare şi recăderilor LH se efectuează prin aplicarea curelor de PChT de salvare (DHAP, IGEV, ICE) combinate cu anticorpi monoclonali anti CD30 (Brentuximab vedotin), urmate de transplantul autolog de celule stem hematopoietice pentru restabilirea hematopoiezei după tratamentul mielosupresor [9].

Tratamentul LH forma nodulară cu predominare limfoidă: datorită faptului că celulele tumorale exprimă intensiv receptorii CD20 a fost demonstrată eficacitatea terapiei cu Rituximab. De aceea în ultimii ani la terapia standard se adaugă Rituximab.

În stadiile I-IIA se efectuează radioterapie la zonele afectate. În stadiile I-II cu prezența semnelor de intoxicare (B), de asemenea și în stadiile III-IV-PChT după schema ABVD și Rituximab în combinație sau fără radioterapie.

În stadiile generalizate cu simptome de intoxicare se aplică PChT: R-CHOP, R-CVP ce micșorează riscul de recăderi și transformare în limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B.

Bibliografia

1. SHANBHAG S., AMBINDER R. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. CA: A Cancer Journal for Clinicians.2018; 68 : 116-132.
2. ELDAD J. DANN. The Legacy of Thomas Hodgkin Is Still Relevant 150 Years After His Death. Nothing of Humanity was Foreign to Him. Rambam Maimonides Med J. 2017; 8(1):e0009.
3. ОСАДЧИЙ А. Лимфома Ходжкина: диагностика и лечение. Клиническое руководство Европейского общества медицинской онкологии 2018. Украинский медицинский журнал. 2019; 5(1):133.
4. ANSELL SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, riskstratification, and management. Am.J.Hematol. 2016; 91(4): 434-42.
5. CORCIMARU I. Limfomul Hodgkin. Hematologie. 2007: 248-252.
6. DANILA A. Tratamentul recidivelor la pacienții cu stadiile locale I și II ale limfomului Hodgkin. Buletinul AȘM. 2015; 3 : 392-396.
7. KUPPERS R. Pathogenesis and molecular genetics of Hodgkin Lymphoma. Precision Molecular Pathology of Hodgkin Lymphoma. 2017:35-357.
8. KASEB H., BABIKER H. Cancer. Lymphoma, Hodgkin. STAT PEARLS 2018.
9. ALLEN P., GORDON L. Frontline Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma by stage and prognostic factors. Clinical Medicine Insights Oncology 2017; 11:1-10.
10. EICHENAUER D., ALEMAN B., ANDRI M. et.all Hodgkin Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018; 29(4):iv19-iv29.
11. BURUIANĂ S. Aspecte clinice, hematologice și imunohistochimice ale limfoamelor non-Hodgkin foliculare: studiu prospectiv, descriptiv. Moldovan Journal of Health Sciences. 2016; 2(28):52-58.

11.6. LIMFOAME NON HODGKIN

Victor Tomacinschii, Maria Robu

Limfoamele non Hodgkin sunt un grup heterogen de malignități de origine B, T și mai rar NK celulară care își au debutul mai frecvent în ganglionii limfatici, însă pot primar afecta orice organ și țesut.[1,2,3]

Epidemiologie

Limfoamele maligne reprezintă 4,8% din structura tumorilor maligne, conform datelor prezentate de către Insititutul național al Cancerului din Statele Unite ale

Americii.[4] Incidența limfoamelor non Hodgkin diferă la nivel global. În S.U.A și Australia se atestă una din cele mai mari incidențe la nivel global (19,2 și 12,2 cazuri la 100.000 populație respectiv), fiind urmată de țările Europei de vest (8,7 cazuri la 100.000 populație).[5] Prin contrast ratele de incidență sunt în general scăzute în țările estului și sudului Asiei(2-3 cazuri la 100000 populație)[6] cît și în țările Europei de sud-est. În Ucraina, conform datelor lui Șevcenko A.I. în 2012 incidența limfoamelor non Hodgkin constituia 5,3 cazuri la 100.000 populație.[7] În România incidenţa estimată pentru anul 2012 a fost de 5 cazuri la 100.000 de locuitori [8] Conform datelor lui I.Corcimaru din anul 2007, indicele morbidităţii al LNH în Republica Moldova constituie 4,1 la 100.000 de populaţie.[1,9]

Patogenie

Patogenia LNH, într-un model general se poate explica prin teoria unifocală de dezvoltare a limfoamelor maligne: iniţial se afectează un singur ganglion limfatic, ulterior procesul tumoral se extinde în ganglionii limfatici din aceeaşi zonă anatomică, apoi se răspândeşte la alte zone de ganglioni limfatici, de regulă, la zonele vecine celei primare. Extinderea procesului tumoral inițial are loc pe cale limfatică, ulterior în faza de generalizare şi pe cale hematogenă. Este prezentă consecutivitatea în apariția ganglionilor limfatici în focarul primar, ulterior extinderea procesului tumoral este în funcție de localizarea focarului primar al LNH.[1]

Tabloul Clinic

Tabloul clinic al LNH depinde de localizarea focarului primar, gradul de extindere precum și de varianta morfologică a limfomului non Hodgkin.

Spre deosebire de alte tipuri de cancere, în cadrul termenului de limfom non Hodgkin se încadrează peste 70 de fenotipuri ale bolii. Deoarece fiecare fenotip al bolii exprimă nuanțe unice în evoluția clinică a LNH, o exprimare clinică specifică tuturor LNH nu există.

Debutul bolii este insidios. El se produce în ganglioni limfatici (mono-, oligo- sau poliadenopatie), în splină sau alte organe și țesuturi. Inițial procesul tumoral este localizat ulterior se generalizează. Adenopatiile pot fi superficiale şi/sau profunde (mediastinale sau subdiafragmatice). Starea generală, iniţial nealterată, se agravează treptat, cu apariţia simptomelor generale (scădere ponderală, febră, transpiraţii nocturne). În fazele finale, LNH îmbracă aspectul unor suferinţe grave, generalizate, adesea cu anemizare, afectarea măduvei osoase și descărcare leucemică, cu prăbuşirea stării generale şi a apărării antiinfecţioase.

În pofida diversității clinice, localizarea primordială a limfoamelor maligne rămân ganglionii limfatici, astfel anumite subtipuri de Limfoame Non Hodgkin au o predilecție către afectarea anumitor zone ganglionare (Figura 1a). Debutul afecțiunii în ganglionii limfatici apare în 52-70% din cazuri, iar afectările primar extranodale cuprind 30-48%.[10,11] Ganglionii limfatici afectați sunt deobicei nedureroși, duri

și elastici. Cea mai frecventă localizare din focarele nodale este reprezentată de ganglionii limfatici cervicali. [12] Din localizările extranodale (30-48%), mai frecvent se afectează inelul limfatic Waldeyer (19-21%). Afectarea tractului gastrointestinal are loc în 17-19%, splina se afectează în 4-6%.[13] În alte organe şi ţesuturi (pielea, oasele, ţesuturi moi, pleura, ţesutul pulmonar, glanda mamară, ovarul, corpul uterului, prostata, orbita, sistemul nervos central etc.) primar LNH se dezvoltă rar (de la 0,8 până la 3-4%). În cadrul inelului limfatic faringian la adulţi predomină afectarea amigdalelor palatine (37-66%), mai rar amigdala nazofaringiană (20-31%) şi foarte rar amigdala lingual (2,9-3,7%). La copii mai frecvent se afectează nazofaringele comparativ cu amigdala palatină.[12] La adulți, din cadrul afectării extranodale a tractului gastrointestinal predomină afectarea stomacului (70-80%), iar celelalte porțiuni (intestin subțire-11,8%, colon-8,8%) în jur de 20%. La copii prin contrast stomacul este rar implicat în procesul tumoral, frecvent afectându-se regiunea ileocecală cu asocierea unor forme înalt agresive ale LNH (ex. Limfom Burkitt).[13] Este necesar de menţionat că în cazul LNH mediastinale la adult frecvent au loc determinări în SNC.[14,15] Spre deosebire de adulţi, la copii metastaze în sistemul nervos central se atestă indiferent de localizarea focarului primar al LNH, însă frecvenţa lor este mai mare în cazurile de LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici mediastinali (60%) şi intraabdominali (50%).[9,16] Afectarea măduvei oaselor şi leucemizarea la adulţi mai frecvent se înregistrează la bolnavii de LNH indolente (55-62%) şi mai rar la LNH agresive (21,6-25%), preponderent în cazurile de localizare primară a LNH în splină, ganglionii limfatici mediastinali, periferici şi inelul limfatic Waldeyer. Se atestă particularități în caracterul leucemizării în corelare cu varianta morfologică a LNH: în cazul limfoamelor indolente leucemizarea va avea loc cu forme relativ mature, prolimfocite-limfocite pe cînd în cazul LNH agresive afectarea măduvei osoase cu descărcare periferică se va solda cu apariția formelor tinere de tip limfoblaști în sângele periferic. La copii afectarea măduvei osoase frecvent are loc în cazurile de LNH mediastinale (80%), ale inelul limfatic Waldeyer, anume amigdala nazofaringiană (63,6%) şi cu afectarea ganglionilor limfatici periferici (50%).[1,9] Diferențe clinice evolutive se observă nu doar prin prisma principiului de vârstă dar și în concordanță cu variantele morfologice. Astfel anumite localizări sunt predilecte pentru anumite LNH. Spre exemplu, afectarea primară a mediastinului este asociată în 75-85% din cazuri cu Limfomul difuz cu celulă mare B; afecarea splinei se caracterizează prin afecare cu forme indolente de limfom și diseminare rapidă la nivelul măduvei osoase. Afectarea pielii în 85-95% e determinată de limfoamele non Hodgkin cu celule T, cel mai adesea cu subsetul de limfocit T helper (Figura 1b). Epidermotropismul pronunţat al acestor forme explică variatele manifestări cutanate, dintre care cele mai tipice sunt întâlnite în mycosisul fungoid (cea mai frecventă formă de LNH cu afectarea pielii 50%).[18,19, 20] Per general, până la vârsta de 14-16 ani la copii sunt diagnosticate doar forme agresive de LNH.

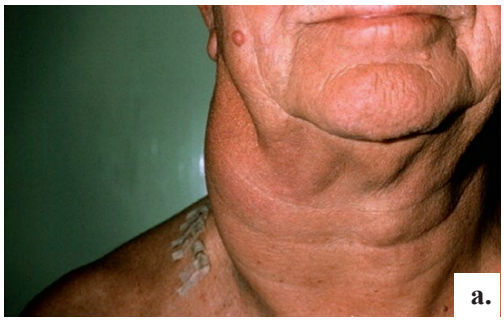


Fig. 1. *Diferite localizări ale limfomului non Hodgkin: a. Limfadenopatie cervicală în cazul unui pacient cu LNH; b. Afectarea pielii în LNH*

Sisteme de stadializare, clasificarea clinică internațională a limfoamelor maligne

Sistemele de stadializare a limfoamelor au evoluat și ele în timp. Primul sistem de clasificare propus a fost cel din Ann-Arbor (1971) pentru stadializarea limfomului Hodgkin în 4 stadii.[21] Ulterior acest tip de Stadializare a fost extins și pentru Limfoamele Non Hodgkin. Modificarea Cotswold al clasificarii Ann-Arbor (1984) a adus prin sine introducerea temenilor: „X„-pentru a defini termenul de limfom bulky, și „remisiune completă neconfirmată„ pentru a descrie pacienții cu o masa reziduală după tratament, care cel mai des reprezintă o masă de țesut fibros.[22]

Clasificarea clinică internațională a limfoamelor maligne (Ann-Arbor, în modificarea Cotswold 1984)

Stadiul I. Afectarea unei singure regiuni de ganglioni limfatici (I) sau a unui singur organ extranodal (I E).

Stadiul II. Afectarea a două sau a mai multor regiuni de ganglioni limfatici de aceeaşi parte a diafragmului (II) sau afectarea primară localizată a unui organ extranodal şi a unei sau a mai multor regiuni de ganglioni limfatici de aceeaşi parte a diafragmului (II E).

Stadiul III. Afectarea a două sau a mai multor regiuni de ganglioni limfatici pe ambele părţi ale diafragmului (III) sau afectarea primară localizată a unui organ extranodal şi a două sau a mai multor regiuni de ganglioni limfatici pe ambele părţi ale diafragmului (III E).

Stadiul IV. Afectarea difuză a unui sau a mai multor organe sau ţesuturi cu/sau fără ganglionii limfatici.

Fiecare stadiu clinic este subîmpărţit în funcţie de prezenţa sau absenţa simptomelor de intoxicare generală:

A (fără simptome de intoxicare generală)

B (cu simptome de intoxicare generală): febra mai mare de 38^0C, scădere ponderală mai mult de 10% în ultimele 6 luni, transpiraţii nocturne abundente.

X – afecarea „bulky”, boală voluminoasă (lărgirea mediastinului cu mai mult de 1/3 sau prezenţa unei mase ganglionare cu un diametru maxim > 10 cm)

Diagnosticul, metode de stadializare:

Puncția ganglionului limfatic are doar caracter orientativ în suspectarea LNH. Unica metodă de confirmare a diagnosticului de LNH o reprezintă biopsia excizională a ganglionului limfatic/focarului de afectare extranodală cu examinare ulterioară morfologică și imunohistochimică. Biopsia excizională a ganglionului limfatic e testul de primă intenție în vederea determinării histologice a subtipului de limfom. Biopsia trebuie succedată de studierea histologică, imunohistochimică, flow citometria celulelor proaspăt prelevate, studierea imunohistochimică (IHC) a secțiunilor tisulare fixate precum și studierea prin tehnica FISH în interfază/citogenetică.

În plan de determinare a gradului de extindere a procesului tumoral se va recurge la următoarele metode: (figura 2)

1. **examenul clinic** al pacientului prin palparea tuturor grupelor de ganglioni limfatici periferici, ficatului, splinei şi posibila prezenţă a simptomelor B de intoxicare generală.
2. **investigaţii de laborator:** analiza generală a sângelui periferic, VSH, fibrinogen, LDH, α2 globulina, fosfatază alcalină, teste biochimice pentru funcţiile renală şi hepatică, acid uric seric;
3. **investigaţii imagistice:** radiografia organelor cutiei toracice, tomografia mediastinului şi nazofaringelui, ultrasonografia organelor abdominale, completate cu tomografia computerizată a gâtului, toracelui, abdomenului şi pelvisului; tomografia cu emisie de pozitroni (PET/CT).
4. **investigare histologică/citologică a măduvei osoase-**trepanobiopsia măduvei osoase din osul iliac/puncția medulară;

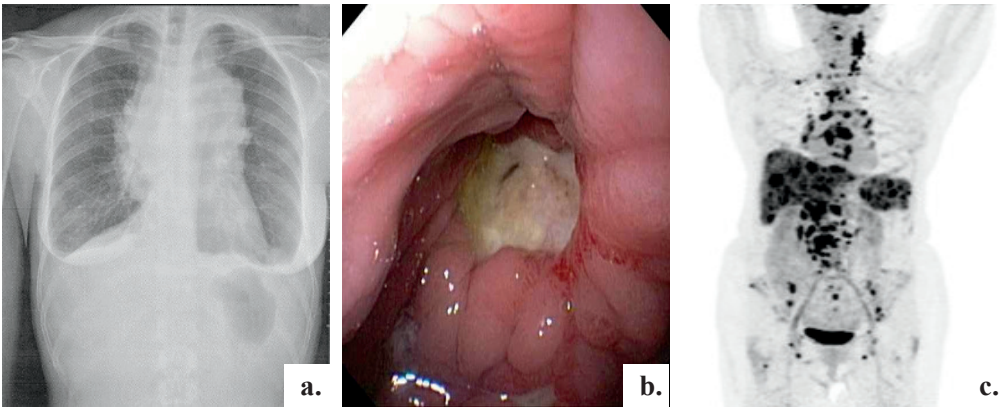


Fig. 2. *Utilizarea investigaţiilor paraclinice pentru vizualizarea gradului de extindere în LNH: a. Radiografia organelor cutiei toracice a unui pacient cu LNH cu afectare mediastinală; b. Imagine endoscopică a unui LNH cu afectarea stomacului; c. Investigare PET-CT cu utilizarea de 18-FDG pentru a vizualiza afectarea organică multiplă prin LNH*

Clasificarea morfologică a neoplasmelor limfoide, histiocitice şi dendritice, O.M.S. 2016:

De-a lungul anilor, LNH au cunoscut variate modele de clasificare. Progresele obţinute în ultimele decenii în domeniul imunologiei (utilizarea anticorpilor monoclonali cu imunofenotiparea celulară, studii de genetică moleculară şi imunohistocitochimice, descifrarea genomului uman şi utilizarea de tehnici precum reacţia de polimerizare în lanţ (PCR) etc., au permis clarificarea unor elemente fundamentale cu privire la structura şi funcţiile sistemului limfoid ce implicit a condus la perfecţionarea sistemelor de clasificare. Bazându-se pe datele Formulei de Lucru (Working Formula) a limfoamelor non Hodgkin (1994) și încadrând noile aspecte imunofenotipice și genetice în limfomageneză, O.M.S. în 2001[24] publica Clasificarea tumorilor țesutului hematopoietic și limfoid, clasificare care a fost supusă la 2 actualizări (2008 și 2016),[25,26] fiind clasificarea ce este utilizată prin consens la nivel mondial la moment. Ediția din 2016 a Clasificarii tumorilor țesutului hematopoietic și limfoid a O.M.S. însumează mai mult de 70 entități morfologice distincte împărțite (atât formele B-celulare cât și cele T-celulare) în: 1) Limfoame provenite din celule precursoare; 2) Limfoame provenite din celule mature. Aproximativ 88% din limfoame exprimă pe suprafața celulelor tumorale antigene specifice B limfocitelor sau rearanjarea genelor specifică B-limfocitelor; celelalte procente rămase sunt atribuite limfoamelor T-celulare sau NK-celulare[25]. (Tabelul. 1.)

Tabelul 1

Clasificarea neoplasmelor limfoide, histiocitice și dendritice cu celule mature elaborată de OMS în 2016 (Swerdlow SH și col):	
Neoplasme cu celule B mature:	**Neoplasme cu celule T mature și NK**
1. Leucemia limfocitară cronică/limfomul limfocitic cu celule mici;	39. Leucemie prolimfocitară T celulară;
2. Limfocitoza monoclonală cu celule B;	40. Limfom limfocitar cu celulă mare T granulară;
3. Limfomul de zonă marginală splenică;	*41. Patologie cronică limfoproliferativă a NK cellule;*
4. Leucemia cu celule păroase;	42. Leucemie agresivă din NK celule;
5. Leucemia/limfomul splenic cu celule B, neclasificat:	43. Limfom T celular, pozitiv pentru virusul Epstein-Barr, al copilăriei;
a. Limfomul cu celule B mici, difuz, de pulpă roșie splenică;	44. Patologie limfoproliferativă hidroa vacciniform-like;
b. Varianta de leucemie cu celule păroase;	45. Leucemie/limfom T-celulară la adult;
6. Limfomul limfoplasmocitar:	46. Limfom extraganglionar, tip nasal, cu cellule T/NK;
a. Macroglobulinemia Waldenström;	47. Limfom T-celular asociat cu enteropatie;
7. Gammapatia monoclonală cu semnificație nedeterminată, IgM;	48. Limfom T celular intestinal monomorfic epiteliotropic;
a. Boala lanțurilor grele μ;	*49. Patologie limfoproliferativă T celulară indolentă a tractului gastro-intestinal;*
b. Boala lanțurilor grele γ;	
c. Boala lanțurilor grele λ;	
8. Gammapatia monoclonală cu semnificație nedeterminată, IgG/A;	

9. Mielomul multiplu;
10. Plasmocitom solitar al osului;
11. Plasmocitom extraosos;
12. Boala depozitelor de imunglobuline monoclonale;
13. Limfomul extranodal de zonă marginală al țesutului limfoid asociat mucoaselor (limfom MALT);
14. Limfomul nodal de zonă marginală:
a. Limfomul nodal de zonă marginală pediatric;
15. Limfomul folicular:
a. Neoplazia foliculară in situ;
b. Limfomul folicular de tip duodenal;
16. Limfomul folicular de tip pediatric;
17. Limfomul cu celule B mari cu rearanjament IRF4;
18. Limfom al centrului folicular cutanat primar;
19. Limfomul cu celule de manta:
a. Neoplazia cu celule de manta in situ;
20. Limfomul cu celule B mari, difuz, nespecificat altfel:
a. Tipul cu celule B de centru germinativ;
b. Tipul cu celule B activate;
21. Limfomul cu celule B mari bogat în celule T/histiocite;
22. Limfomul cu celule B mari, difuz, al sistemului nervos central;
23. Limfomul cu celule B mari, difuz, cutanat primar, de tip picior;
24. Limfomul cu celule B mari, difuz, pozitiv pentru virusul Epstein-Barr, fără altă specificație;
25. Ulcer mucocutanat pozitiv pentru virusul Epstein-Barr;
26. Limfomul cu celule B mari, difuz, asociat cu inflamație cronică;
27. Granulomatoza limfomatoidă;
28. Limfomul cu celule B mari primar mediastinal (timic);
29. Limfomul cu celule B mari intravascular;
30. Limfomul cu celule B mari ALK pozitiv;
31. Limfomul plasmablastic;

50. Limfom hepatosplenic T-celular;
51. Limfom tip paniculită subcutanată cu celula T;
52. Mycosis fungoides/Sindromul Sezary;
53. Patologie limfoproliferativă T-celulară CD 30 pozitivă cu afectarea primară a pielei
a. Papuloză limfomatoidă;
b. Limfom primar cutanat anaplazic cu celulă mare T;
54. Limfom T-celular primar cutanat gama-delta;
55. Limfom primar cutanat citotoxic CD8 pozitiv agresiv epidermotropic;
56. Limfom primar cutanat acral CD8 pozitiv;
57. Patologie primar cutanată limfoproliferativă CD4 pozitiv, cu celule T mici/medii;
58. Limfom T celular, periferic, nespecificat;
59. Limfom angioimunoblastic T-celular;
60. Limfom T celular folicular;
61. Limfom T celular ganglionar periferic cu fenotip TFH;
62. Limfom anaplastic cu celule mari (ALCL), ALK pozitiv;
63. Limfom anaplastic cu celule mari, ALK negative;
64. Limfom anaplastic cu celule mari asociat implantului mamar.

Limfom/leucemie B-limfoblastică
65. Limfom/leucemie B-limfoblastică, nespecificată;
66. Limfom/leucemie B-limfoblastică cu anomalii genetice recurente;
67. Limfom/leucemie B-limfoblastică cu t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL 1;
68. Limfom/leucemie B-limfoblastică cu t(v;11q23.3); KMT2A rearanjări;
69. Limfom/leucemie B-limfoblastică cu t(12;21)(p13.22;q22.1); ETV6-RUNX1;
70. Limfom/leucemie B-limfoblastică cu hiperploidie;
71. Limfom/leucemie B-limfoblastică cu hipoploidie;

32. Limfomul primar de efuziune (ale seroaselor); *33. Limfomul cu celule B mari, difuz, pozitiv pentru HHV8, fără altă specificație;* 34. Limfomul Burkitt; *35. Limfomul Burkitt-like, cu aberație 11q;* 36. Limfomul cu celule B de grad înalt cu rearanjamente MYC și BCL2 și/sau BCL6; 37. Limfomul cu celule B de grad înalt fără altă specificație; 38. Limfomul cu celule B, neclasificabil, cu caracteristici intermediare între limfomul cu celule B mari, difuz și limfomul Hodgkin clasic.	72. Limfom/leucemie B-limfoblastică cu t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH; 73. Limfom/leucemie B-limfoblastică cu t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1; *74. Entitate provizorie: Limfom/leucemie B-limfoblastică, BCR-ABL1-like;* *75. Entitate provizorie: Limfom/leucemie B-limfoblastică cu iAMP21;* **Limfom/leucemie T-limfoblastică** *76. Entitate provizorie: Leucemie limfoblastică cu precursori T celulari, precoce;* *77. Entitate provizorie: Leucemie/limfom limfoblastic cu celule NK.*

Diagnostic diferențial:

Se face cu: Hiperplaziile reactive ale ganglionilor limfatici; Limfomul Hodgkin; Metastaze ale cancerului în ganglionii limfatici; Leucemia limfocitară cronică.

Tratamentul:

Tactica tratamentului LNH trebuie să fie particularizată şi este în funcţie de: stadiul clinic, varianta morfologică a maladiei, localizarea primară a procesului tumoral. Atitudinea terapeutică poate varia de la o simplă urmărire clinică (în cazul limfoamelor indolente), până la tratament agresiv, inclusiv transplantul de celule stem. [1,3,9]

Tratamentul LNH indolente

- În stadiile I şi II se utilizează tratament chimioterapeutic, care include 3 cicluri de polichimioterapie cu radioterapie ulterioară locoregională în doza 36-40Gy şi încă 3 cicluri de polichimioterapie. Schemele utilizate în tratamentul LNH indolente în stadiile locale sunt: R-COP (rituximab, ciclofosfamidă, vincristin, prednisolon), R-CVLP(rituximab, ciclofosfamidă, vinblastină, clorambucil, prednisolon), R-CHOP (rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednisolon), FCR (fludarabină, ciclofosfamidă, rituximab), BR (bendamustină, rituximab); În unele cazuri cu semne clinice nefavorabile – polichimioterapie R-CHOP; În unele cazuri se poate de efectuat doar radioterapie locală.
- În stadiile III şi IV ale LNH indolente se recomandă tratamentul iniţial chimioterapeutic mai puţin intensiv decât în LNH agresive. În total se administrează 6-8 cicluri de PChT după una din aceste scheme dacă ele sunt însoţite de eficacitate. În cazurile de evoluţie clinică indolentă la persoanele de vârstă peste 65 de ani şi la cele cu patologii concomitente cardiovasculare, diabet zaharat

etc. se recomandă monochimioterapia cu clorambucil sau ciclofosfamidă sau vincristină. În cazurile de complicaţii autoimune la tratamentul chimioterapeutic de asociat Prednisolon 1mg/kg în zi. În tratamentul LNH indolente în stadiile generalizate se utilizează şi radioterapie (RT). În stadiul III se efectuează RT la toate grupurile de ganglioni limfatici care au fost afectaţi în doza câte 36-40Gy. În stadiul IV RT se aplică la grupurile reziduale de ganglioni limfatici.

Tratamentul LNH agresive

- În stadiul I şi II se utilizează tratamentul chimioradioterapeutic: 3 cicluri de PChT+RT la zonele afectate şi ganglionilor regionali în doza 40-45 Gy + 3 cicluri de PChT. În calitate de tratament chimioterapeutic se recomandă schema R-CHOP considerată „standardul de aur" în tratamentul acestor limfoame.
- În cazurile refractare şi de recăderi precoce schema CHOP poate fi înlocuită prin schemele CAMP (ciclofosfamidă, metotrexat, 6-mercaptopurin, predisolon), CHOEP (ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, etoposid, prednisolon), CAP (ciclofosfamidă, doxorubicină, prednisolon), COP (ciclofosfamidă, vincristin, prednisolon) etc.

În tratamentul LNH agresive se aplică anticorpi monoclonali anti-CD20 ca Rituximab (R) sau Obinutuzumab (G) sau în combinaţie cu CHOP (schema R-CHOP G-CHOP etc.) – 6-8 cicluri, ulterior tratament de menţinere cu Rituximab sau Obinutuzumab odată în 2 luni în decurs de 2 ani. Polichimioterapia în doze mari necesită anumite condiţii de tratament de susţinere cu includerea factorilor de creştere pentru stimularea hemopoiezei (G-CSF, GM-CSF).

În tratamentul LNH are importanţă şi localizarea focarului tumoral. În cazurile de afectare a oaselor independent de varianta morfologică la focarul de distrucţie se aplică RT în doza 45-50 Gy. Atât în stadiile locale cât şi în cele generalizate ale LNH cu afectarea tractului gastrointestinal este raţional de efectuat rezecţia sectorului afectat cu tratamentul ulterior chimio-radioterapeutic după principiile generale. În cazurile de afectare primară a splinei se recomandă splenectomia cu tratament chimioradioterapeutic după principiile generale de tratament al LNH conform variantei morfologice. În cazurile de afectare a pielii în stadiul I se poate efectua RT – 30-40Gy. În stadiile generalizate: prospidin 100mg/zi, i/m sau i/v la un ciclu 3-6gr sau metotrexat de la 25 până la 75 mg în săptămână care se poate combina cu α-interferon sau α-interferon monoterapie în doze 3.000.000-10.000.000 UI zilnic sau 3 ori în săptămână. În perioada de leucemizare a LNH agresive tratamentul se efectuează după principiile tratamentului leucemiilor acute. Afectarea sistemului nervos central necesită tratament analogic celui care se aplică în cazurile de neuroleucemie.

În cazurile refractare şi de recidive repetate se utilizează scheme intensive de PChT (chimioterapia de salvare) cu autotransplant medular sau celule stem hemopoietice. Grație progresului terapeutic în tratamentul LNH ratele de se supraviețuire globală la 5 ani (5y OS): stadiu I–82,6% din pacienți; Stadiu II-75,2%; Stadiul III-70,1%; Stadiul IV-62,2%. Supraviețuirea globala la 5 ani a tuturor pacienților cu LNH, conform datelor registrului american al cancerului este de 76,9%.[26]

Bibliografie

1. Corcimaru Ion. Hematologie. Chişinău. CEP Medicina, 2007,
2. Jiang, M., Bennani, N. N., Feldman, A. L. Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas. Expert review of hematology, 2017, 10(5), 405-415.
3. Ansell, S. M., Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. In Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, 2015, Vol. 90, No. 8, pp. 1152-1163.
4. Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. Cancer statistics, 2017. CA: a cancer journal for clinicians, 2017, 67(1), 7-30.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al GLOBOCAN v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase. 2015. No.10. Available from http://globocan.iarc.fr
6. C. A. Clarke et al., "Lymphoid malignancies in U.S. Asians: Incidence rate differences by birthplace and acculturation," Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., , 2011, vol. 20, no. 6, pp. 1064–1077.
7. А. И. Шевченко, А. М. Сидоренко, and Е. Р. Крохмальная, "П атологія," ,2014, vol. 3, no. 32, pp. 1–6,
8. Fetica Bogdan, et al. Non-Hodgkin lymphoma in Romania: a single-centre experience. Hematological oncology, 2017, 35.2: 198-205.
9. Protocol clinic naţional "Limfoamele non Hodgkin", Chişinău 2019.
10. Perry A. M. et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project, Haematologica, haematol, 2016, 148809.
11. Al-Naeeb A. B. et al. Non-Hodgkin lymphoma //BMJ, 2018, Vol. 362. – page. k3204.
12. Sunil RA, Bhavsar D, Shruthi MN, et al. Treatment outcome in extranodal non-Hodgkin's lymphoma of different subsites in head and neck region. J. Evid. Based Med. Healthc, 2018, 5(29), 2169-2173.
13. Lightner, A. L., Shannon, E., Gibbons, M. M., Russell, M. M. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma of the small and large intestines: a systematic review. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2016, 20(4), 827-839.
14. Gurion, R., Mehta, N., Migliacci, J. C et al, Central nervous system involvement in T-cell lymphoma: a single center experience. Acta Oncologica, 2016, 55(5), 561-566.
15. Peñalver Francisco-Javier, et al. „Guidelines for diagnosis, prevention and

management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO).” Haematologica, 2017, 102.2: 235-245.

16. Rosolen Angelo, et al. „Revised international pediatric non-Hodgkin lymphoma staging system.” Journal of Clinical Oncology, 2015, 33.18: 2112;
17. Yao Zhenyu, et al. Concordant bone marrow involvement of diffuse large B-cell lymphoma represents a distinct clinical and biological entity in the era of immunotherapy. Leukemia, 2018, 32.2: 353-363.
18. Van Santen Suzanne, et al. Clinical staging and prognostic factors in folliculotropic mycosis fungoides. JAMA dermatology, 2016, 152.9: 992-1000.
19. Scarisbrick Julia J., et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium study of outcome in advanced stages of mycosis fungoides and Sézary syndrome: effect of specific prognostic markers on survival and development of a prognostic model. Journal of Clinical Oncology, 2015, 33.32: 3766.
20. Trautinger Franz, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome–Update 2017. European Journal of Cancer, 2017, 77: 57-74.
21. Carbone Paul P., et al. Report of the committee on Hodgkin’s disease staging classification. Cancer res, 1971, 31.11: 1860-1861.
22. Olweny C. L. Cotswolds modification of the Ann Arbor staging system for Hodgkin’s disease. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 1990, 8.9: 1598.
23. Jaffe Elaine S., et al. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, WHO Classification of Tumours. WHO, Geneva, 2001
24. E. Campo, S. H. Swerdlow, N. L. Harris, S. Pileri, H. Stein, and E. S. Jaffe, “The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications,” Blood, 2011, vol. 117, no. 19, pp. 5019–5032.
25. S.H. Swerdlow et al., “THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms” , 2016, vol. 127, no. 20, pp. 2375–2391.
26. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html accesat 30.01.2020

11.7. MIELOM MULTIPLU

Larisa Musteață, Vasile Musteață

Mielomul multiplu (MM) reprezintă o hemopatie malignă B-celulară, caracterizată prin proliferarea clonală a celulelor plasmatice malignizate în măduva osoasă, producerea proteinei monoclonale secretate în sânge și urină, și asociată de afectarea organelor și a sistemului osos [5,9,10,12]. Primul caz documentat a fost raportat de doctor Samuel Solly în anul 1844, în urma autopsiei la o pacientă decedată peste 4 ani după apariția anemiei și fracturilor osoase MM a fost cunoscut anterior sub denumirea de boala Kahler datorită descrierii unui caz cu patologia respectivă de către profesor Otto Kahler din Praha [8]. În ultimii două decenii au fost înregistrate progrese esențiale în diagnosticul și tratamentul MM, în special relaționate de implementarea transplantului autolog de celule stem și a inhibitorilor de proteozomi, deși maladia rămâne în multitudinea sa incurabilă, affectând considerabil calitatea vieții și speranța la viață a pacienților.

Epidemiologie. Conform datelor din referințele bibliografice morbiditatea prin MM variază între 1,4 – 7 cazuri la 100000 de populație [2,7] . Maladia respectivă înglobează 1% din totalitatea cazurilor cu neoplazii maligne și 10-15% din cazurile cu hemopatii maligne. Anual sunt diagnosticați cu MM aproximativ 6500 cazuri noi în Germania și 30330 cazuri noi în SUA. Mediana vârstei în debutul MM constituie 66-71 ani. Debutul maladiei în categoriile de vârstă de sub 45 de ani se înregistrează mai rar, constituind 2% de cazuri. La

Etiologia. Etiologia bolii este insuficient studiată. Iradierea ionizantă, pesticide, derivații benzolei, obezitatea și infecțiile cronice sunt raportate ca factorii favorizanți de dezvoltare a MM [Christian Gerecke, Stephan Fuhrmann, Susanne Strifler, Martin Schmidt-Hieber, Hermann Einsele, Stefan Knop. The diagnosis and treatment of multiple myeloma. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 470–6]. În aspect rasial, persoanele de culoare au un risc dublu de dezvoltare a MM.

Patogenia. La majoritatea pacienților MM se instalează pe fundal de gamopatie monoclonală de semnificație incertă (monoclonal gammopathy of uncertain significance – MGUS), cu evoluție etapată în mielom incandescent (asimptomatic) și mielom simptomatic. Maladia se dezvoltă din proliferarea premalignă a celulelor plasmatice monoclonale, fiind derivate din celule B centrale post-germinale [2,7]. Aberațiile cromozomiale sunt detectate prin examenul cytogenetic FISH în peste 90% de cazuri cu MM și constituie elemente cheie de patogenie. Unele din aceste reprezintă translocații cromozomiale precoce în regiunea de comutare a imunoglobulinei în cromozomul 14(q32.33). Se produce dereglementarea genetică, în special a genei MMSET în toate cazurile și FGFR3 în 30% de cazuri. Tranlocațiile și mutațiile genetice

tardive, implicate în progresia maladiei, include aberații cariotipice în MYC, activarea KRAS și NRAS, mutații în FGFR3 and TP53 și inactivarea CDKN2A and CDKN2C [2]. Interacțiunile celulelor mielomice, celulelor medulare stromale și a proteinelor mariței extracelulare, mediate prin receptorii de suprafață celulară (integrine, cadherine, selectine), majorează creșterea, supraviețuirea și migrarea tumorală, precum și rezistența medicamentoasă. În 10 – 20% de cazuri cu mm MM se constată mutația genei-supresoare a creșterii tumorale p53, care contribuie la progresia tumorii. Mutația respectivă este asociaă cu formele generalizate și evoluția clinică agresivă a MM. Stimulatorul important al proliferării și diferențierii celulelor mielomice este interleukina 6. Evoluția agresivă și progresarea MM este determinată de nivelul seric înalt al interleukinei 6 și numărul majorat de receptori pentru interleukina 6 pe suprafața plasmocitelor. Efectul interleukinei 6 este amplificat de interleukina 1 și GM-CSF. Interleukinele 3 și 5 stimulează producerea receptorilor pentru interleukina 6 de către celule mielomice. Celulele mielomice secretă interleukina 1β, care participă în procesele de adezivitate moleculară, activează osteoclaștii și producerea interleukinei 6, contribuie la diseminarea celulelor mielomice, fiind unul din componenții al factorului osteoclastactivator. Factorul osteoclastactivator activează funcția celulelor osteoclastice, cauzând, astfel, osteoliza cu eliminarea din oase a ionilor de calciu.

Tabloul clinico-hematologic. MM se caracterizează prin două sindroame principale – osteomedular și patologia proteică. Sindromul osteomedular se datorează afectării măduvei osoase cu dezvoltarea anemiei, osteodistrucției cu fracture patologice și hipercalciemiei [3]. Osalgiile reprezintă unul din simptomele clinice inițiale ale MM în 70% de cazuri. Mai frecvent se afectează oasele scheletului axial, în special vertebrele, ce se manifestă clinic prin radiculopatie. În cazurile de fracturi tasate a vertebrelor și extinderea intervertebrală a procesului tumoral poate fi afectată măduva spinării, cu dezvoltarea paraparezei sau paraplegiei inferioare. În oasele tubulare (osul humeral, osul femural) mai frecvent se afectează sectoarele proximale. Osalgiile, tumefierea în sectoarele de afectare a oaselor și fracturile constituie triada Kahler. Anemia de diferit grad se manifestă prin astenie, vertij, cefalee, dispnee și palpitații cardiace. Hipercalciemia la momentul stabilirii diagnosticului se detectează în 20 – 40% de cazuri cu MM. Hipercalciemia poate cauza greață, vomă, somnolență, dezorientare temporo-spațială, sopor, comă și contribuie la dezvoltarea insuficienței renale cronice. La 5 – 13% de pacienți se constată afectări viscerale, în special hepatosplenomegalie. Hiperproteinemia deterrmină hiperviscozitate cu instalarea retinopatiei, nefropatiei mielomice cu insuficiență renală cronică, dereglărilor de microcirculație cerebrală și periferică cu dureri asemănătoare sindromului Raynaud. Hiperproteinemia și hipercalciemia contribuie la obturația tubilor renali, stază, necroza epiteliului acestora, dezvoltarea țesutului conjunctiv și nefroscleroză. Conform datelor din referințele bibliografice insuficiența renală cronică poate fi cauza decesului la aproximativ 30

– 35% de pacienți cu MM. Hiperproteinemia și hiperviscozitatea sunt marcante în formele imunologice M și A.

MM se caracterizează print-un statut imunodeficitar și complicații infecțioase frecvente datorită insuficienței de antiocorpi în rezultatul substituirii celulelor plasmocitare normale de celulele tumorale. Din cauza demielinizării fibrelor nervoase sub acțiunea paraproteinelor în 5% de cazuri se instalează neuropatia senzorială. Paraproteinemia contribuie la dezvoltarea paraamiloidozei la 15% de pacienți cu MM, cu afectarea organelor opulente în colagen: mușchii (cordul, limba), derma, tendoanele, articulațiile, adventiția vaselor. Astfel, paraamiloidăza clinic se poate manifesta prin insuficiența cardiacă, dermatoze, artroze cu artralgii, dereglări gastro-intestinale.

Diagnosticul de laborator și imagistic. Investigaţii obligatorii pentru confirmarea diagnosticului de MM sunt [1,3,4,5,9]:

- Hemoleucograma cu trombocite şi reticulocite,
- Puncţia măduvei osoase, cu examenul citologic,
- Trepanobiopsia măduvei osoase (la necesitate),
- Proba la nivel medular (puncţia-aspiraţie medulară şi/sau biopsie medulară) trebuie prelevată pentru testele citogenetice/de hibridizare cu fluorescenţă in situ (FISH), investigaţii moleculare şi de imunofenotipare,
- Radiografia scheletului: craniu, oasele bazinului, coastele, omoplatul, claviculele, osul sternal, toate compartimentele coloanei vertebrale, părţile proximale ale osului humeral şi femurului,
- Rezonanţa magnetică nucleară (RMN)
- Tomografia computerizată (CT)
- PET-CT,
- Electroforeza proteinelor serice,
- Determianrea proteinei totale,
- Determinarea nivelului imunoglobulinelor în serul sanguin,
- Determinarea cantitativă a gradientului M în serul sanguin şi/sau în urina colectată în timp de 24 ore,
- Determinarea calciului în ser,
- Determinarea ureei, creatininei în ser,
- Analiza generală a urinei, cu determinarea proteinuriei,

În cazurile de plasmocitom solitar:

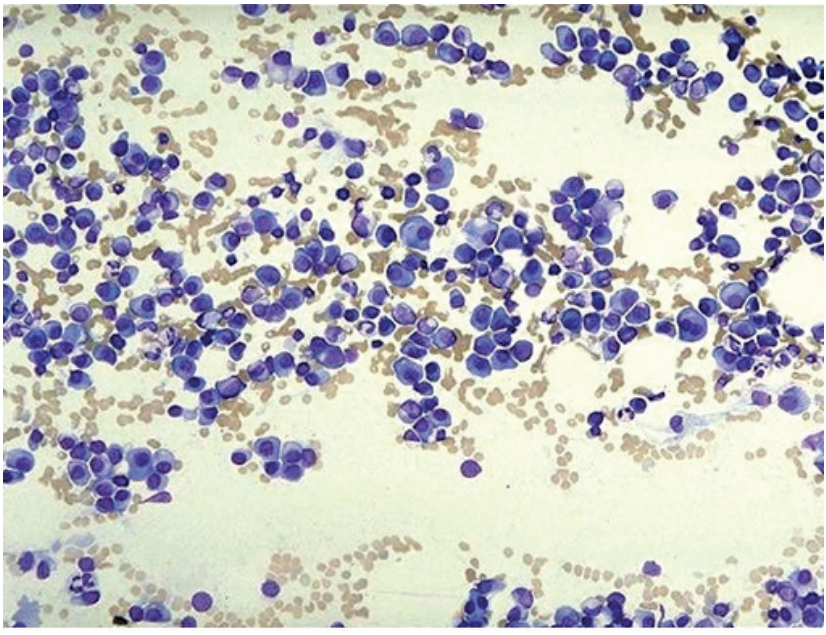
- Puncţia formaţiunii tumorale,
- Biopsia formaţiunii tumorale cu cercetarea morfologică, testele imuno-histochimice citogenetice şi moleculare,
- Investigaţii pentru determinarea gradului de răspândire (investigaţii obligatorii),
- Radiografia oaselor scheletului (în funcţie de localizarea osalgiilor),

Hemoleucograma în cazurile de mielom multiplu permite identificarea anemiei, VSH crescută, în unele cazuri leucopenie şi trombocitopenie moderată. Leucopenia şi trombocitopenia sunt mai pronunţate şi mai frecvente în faza mai avansată a maladiei. La pacienţii cu afectarea specifică a splinei în hemogramă apare procentajul mic de mielocite şi metamielocite. În 2-10% de cazuri în sângele periferic se depistează celule plasmatice, ce se interpretează ca leucemizarea mielomului multiplu [3].

În plasmocitomul solitar hemoleucograma nu suferă modificări.

Puncţia sternală confirmă diagnosticul de mielom multiplu prin prezenţa celulelor mielomice mai mult de 10% dacă este şi osteodistrucţie. În lipsa osteodistrucţiei celulele mielomice trebuie să depăşească 20%.

Dacă prin puncţia sternală nu se obţine material informativ, atunci se efectuează trepanobiopsia care depistează infiltrarea măduvei osoase cu celule plasmatice.



Frotiul medular în mielom multiplu

MM se identifică după forma imunologică, reieșind din tipul imunoglobulinei majorate în ser (Tabelul 1).

După criteriul clinico-anatomic se evidențiază următoarele forme de MM (Tabelul 2): difuză cu focare, difuză, cu focare multiple, scleroantă și predominant viscerală.

Conform gradului de avansare a MM și stării funcționale a rinichilor se determină trei stadii clinice ale maladiei (Tabelul 3) [3,6].

Tabelul 1. Clasificarea în funcţie de variantele imunochimice ale mielomului multiplu

Varianta imunologică	Frecvenţa, %
Mielomul G	55-65
Mielomul A	20-25
Mielomul D	2-5
Mielomul E	?
Mielomul Bence-Jones	12-20
Mielomul fără secreţie	1-4
Mielomul biclonal	1-2
Mielomul M	0,5

Tabelul 2. Clasificarea clinico-anatomică a mielomului multiplu

Forma clinico-anatomică	Frecvenţa, %
Difuză cu focare	60
Difuză	24
Focare multiple	15
Sclerozantă	< 1
Predominant viscerală	< 0,5

Tabelul 3. Clasificarea în funcţie de stadiile mielomului multiplu (Durie, Salmon, 1975)

Stadiul	Criteriile
I	Toate semnele enumerate - Hb > 100g/l - concentraţia normală a calciului în ser - radiologic – structura normală a oaselor sau un focar solitar de afectare - nivelul jos al componentului M: - Ig G < 50g/l - Ig A < 30g/l - proteinaBJ în urină < 4g/zi
II	Indicii intermediari în raport cu stadiile I şi III

III	Unul sau câteva semne din cele enumerate: - Hb < 85 g/l - concentraţia calciului în ser > 12 mg/100 ml - proces osteodistructiv pronunţat - nivelul înalt al componentului M: - Ig G > 70g/l - Ig A > 50g/l - proteinaBJ în urină > 12g/zi
Fiecare stadiu se împarte în A şi B în funcţie de prezenţa (B) sau lipsa (A) insuficienţei renale	

În scopul determinării pe suprafaţa celulelor mielomice a antigenilor specifici, care contribuie la identificarea acestor celule şi corelează cu evoluţia maladiei, se efetuează investigaţiile imunologice. În funcție de nivelul expresiei CD56 în măduva osoasă pot fi evidenţiate două tipuri de celulele mielomice: primul – cu imunofenotipul CD138+++, CD38+++, CD19-, expresie diminuată CD40 şi expresie înaltă CD56+++ și al doilea – cu acelaşi fenotip CD138, CD38, CD19, CD40, dar cu expresie diminuată CD56+. Pierderea CD56 se asociază cu o evoluţie mai agresivă a MM şi o tendinţă de diseminare a celulelor mielomice în sângele periferic. CD 28 se consideră un marker de progresare a MM. Nivelul CD28 este mai înalt în recidivele extramedulare.

Diagnosticul diferențial. Diagnosticul diferenţial al MM se efectuează cu alte patologii care pot evolua cu plasmocitoză în măduva osoasă, focare osteolitice la examenul imagistic, hiperproteinemie și porteinurie:

- Plasmocitoza reactivă,
- Gamapatia esenţială benignă,
- Metastaze ale cancerului în oase,
- Macroglobulinemia Waldenstrom,
- Leucemie acută plasmoblastică.

Tratamentul. Tactica tratamentului MM se elaborează după principiul individualizării pentru pacient. Conform datelor literaturii de specialitate cazurile de mielom asimptomatic (latent) nu necesită un tratament imediat. Programele și protocoalele contemporane de tratament contribuie la creșterea supraviețuirii peste 5 ani la pacienții cu vârsta sub 75 ani până la 50% [7]. În 3 – 20% de cazuri cu MM remisiunile complete pe fundal de tratament complex pot dura mulți ani. Se recomandă iniţierea tratamentului la toţi pacienţii cu mielom activ (simptomatic) care corespund criteriilor CRAB (hipercalcemie > 11,0 md/dl, creatinina > 2 mg/ml, anemie cu HB < 100g/l și/sau leziuni osoase active). Tratamentul MM este combinat şi la determinarea tacticii de tratament trebuie să fie luate în consideraţie sindromul algic, hiperproteinemia

şi gradul de hiperviscozitate, insuficienţa renală, hipercalcemia, compresia măduvei spinării, prezenţa fracturilor patologice şi focarelor de osteodistrucţie.

Pentru a acţiuna asupra clonei de celule maligne se aplică diferite tipuri de chimioterapie:

Schema MP (melphalan + prednisolon) în forma prolongată sau intensivă.

Schema MP în regim prolongat:

Melphalan câte 10 mg per os zilnic sau peste o zi, până la dezvoltarea leucopeniei şi trombocitopeniei. Doza sumară 200-250 mg +

Prednisolon în primele 7-10 zile câte 60 mg/zi p.o., cu micşorarea ulterioară a dozei câte 5mg/zi până la doza de 15 mg/zi, care se menține până la finalizarea curei de tratament.

Schema MP în regim intensiv:

Melphalan 9 mg/m^2 per os 4 zile + Prednisolon 1-2 mg/kg per os în decurs de 4 zile cu micşorarea dozei din ziua a 5-a şi suspendarea în ziua a 9-a. Intervalul dintre aceste cicluri de tratament este de 4-6 săptămâni.

Schema CP în regim prolongat:

Ciclofosfamidă câte 400 mg/zi i.v. peste o zi în doza sumară 8-10 g. + Prednisolon (vezi schema MP în regim prolongat).

Schema CP în regim intensiv:

Ciclofosfamidă câte 400 mg/zi i.v. 4 zile cu intervale de 3-4 săptămâni + Prednisolon (vezi schema MP intensivă).

Ciclofosfamida are prioritate în cazurile de insuficienţă renală, cu tendinţă spre leucopenie şi trombocitopenie, deoarece are o acţiune de hemodepresie mai puţin pronunţată şi mai puţin stabilă în comparaţie cu Melphalanul. Melphalanul este eliminat preponderent prin rinichi şi la pacienţii cu insuficienţă renală se poate acumula în organism, provocând hemodepresie. Totodată, cardiotoxicitatea şi hepatotoxicitatea ciclofosfamidei este mai înaltă comparativ cu melphalanul. Ciclofosfamida poate provoca cistită hemoragică.

În majoritatea ghidurilor și protocoalelor clinice internaționale la pacienții sub 65 de ani în lipsa comorbidităților grave în calitate de tratament standard se indică Melphalan în doze înalte (200 mg/m^2), urmat de transplant autolog de celule stem hematopoietice [7]. Schemele MP şi CP mai frecvent se utilizează în stadiul I. Pentru stadiile II-III au fost propuse diferite scheme de polichimioterapie: VMCP (Vincristin, Melphalan, Ciclofosfamidă, Prednisolon), VBAP (Vincristin, Carmustin, Adriablastin,

Prednisolon), VBMCP sau M-2 (Vincristin, Carmustin, Melphalan, Ciclofosfamidă, Prednisolon), ABCM (Adriablastin, Carmustin, Ciclofosfamidă, Melphalan), VAD (Vincristin, Adriablastin, Dexametazon).

Este necesar de menţionat că la bolnavii primari eficacitatea programei MP şi a altor scheme de polichimioterapie nu diferă semnificativ. Se consideră că polichimioterapia este indicată bolnavilor primari cu factori prognostici nefavorabili, în cazurile de recidivă a bolii şi de rezistenţă secundară la protocolul MP. Una din cele mai utilizate scheme de polichimioterapie este schema VAD:

Vincristin 0,2 mg/m^2 i.v. în zilele 1-4

Adriablastin 9 mg/m^2 i.v. în zilele 1-4

Dexametazon 20 mg/m^2 p.o. în zilele 1-4, 9-12, 17-20

Ciclurile VAD se repetă peste fiecare 28 zile de la prima zi a ciclului precedent.

Schema VAD este indicată mai frecvent în MM cu evoluţie agresivă, în cazurile când este necesară eficacitate rapidă şi la bolnavii cu insuficienţă renală.

În cazurile de insuficienţă renală dozele preparatelor în schema VAD nu se micşorează.

Ca regulă sunt necesare minimum 6-12 cicluri de polichimioterapie.

În prezent se utilizează și alte schemele de chimioterapie [3,10,11,12]:

Velcade (bortezomib) câte 1,3mg/m^2 în zilele 1, 4, 8, 11 cu întrerupere 22 zile, în total pot fi efectuate 8 cicluri.

Talidomida 100 mg p.o. odată în zi timp îndelungat.

BP – Bendamustină 60-100mg/m^2 i.v. în zilele 1, 2 + Prednisolon 1mg/kg p.o. în zilele 1-4, cu întrerupere de29 zile.

BVD – Bendamustină 70 mg/m^2 i.v. în zilele 1, 4 sau zilele 1, 8 + Bortezomib 1,3mg/m^2 s.c. sau i.v. în zilele 1, 4, 8, 11 (sau în zilele 1, 8, 15, 22), cu întrerupere de 29 zile.

Lenalidomida + Dexametazon: Lenalidomida 25mg/m^2 p.o. 1-21 zile Dexametazon 40mg/m^2 p.o. 1-4, 9-12, 17-20 zile, cu întrerupere de 29 zile.

MPT – Melphalan 4mg/m^2 p.o. 1-7 zile + Prednisolon 40mg/m^2 p.o. 1-7 zile + Talidomida 100mg p.o. îndelungat. Administrarea Melphalanului cu Prednisolon se repetă peste fiecare 29 de zile, în total 6 cicluri.

PAD (VAD cu Bortezomib) – Bortezomib 1,3mg/m^2 s.c. sau i.v. în zilele 1, 4, 8 şi 11 + Doxorubicină 9mg/m^2 în zilele 1-4 + Dexametazon 40 mg i.v. în zilele 1-4 şi 8-11, ulterior în zilele 1-4, cu întrerupere de 22 zile.

RVD – Lenalidomidă 15 mg p.o. în zilele 1-14 + Bortezomib 1,0 mg/m^2 s.c. sau i.v. în zilele 1, 4, 8, 11 + Dexametazon pe 40/20 mg p.o. în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, cu întrerupere de 22 zile – 1-4 cure, următoarele 5-8 cure: Lenalidomidă 15mg p.o. în zilele 1-14 + Bortezomib 1,0 mg/m^2 s.c. sau i.v. în zilele 1, 4, 8, 11 + Dexametazon pe 20/10mg p.o. în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, cu întrerupere de 22 zile.

VCD – Bortezomib 1,3md/m^2 s/c sau i/v în zilele 1, 4, 8 şi 11 + Ciclofosfamidă 400 mg i.v. în zilele 1, 4, 8, 11 sau 50 mg p.o. în zilele 1-14 + Dexametazon pe 40mg i.v. în zilele 1-4 şi 8-11.

VMP – Melphalan + Prednisolon + Bortezomib: Melphalan 9mg/m^2 p.o. 1-4 zile, Prednisolon 60mg/m^2 p.o. 1-4 zile, Bortezomib 1,3mg/m^2 i.v. (bolus) în zilele – 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32. Întreruperea între cicluri constituie 43 zile. În total se efectuează 9 cicluri. Începând cu ciclul 5 (ciclurile 5-9) Bortezomib se administrează numai în zilele 1, 8, 22, 29.

VTD – Bortezomib 1,3mg/m^2 în zilele 1, 4, 8 şi 11 + Talidomidă 50mg zilnic în zilele 1-14 (dacă este tolerată, doza poate fi crescută ulterior la 100 mg zilnic în zilele 15-28) + Dexametazon pe cale orală 40 mg în zilele 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 şi 11. Durata ciclului – 28 zile.

Bortezomib în combinaţie cu dovorubicină lipozomală pegilată: Bortezomib 1,3mg/m^2 x 2 ori în săptămână în decurs de 2 săptămâni în zilele 1, 4, 8, 11 + Doxorubicină lipozomală pegilată 30mg/m^2 în ziua a 4 administrată după injectarea de bortezomib. Întrerupere 21 zile. Pot fi administrate până la 8 cicluri. Se poate asocia Dexametazona oral în doza 20 mg în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12.

La pacienţii cu vârsta până la 65 ani se efectuează chimioterapia cu doze înalte şi transplantul autolog cu celule stem (TACS) hematopoietice [11]. Se poate de efectuat dublu transplant autolog. În cazurile lipsei eficacităţii transplantului autolog se poate de efectuat alotransplant.

Un component necesar al tratamentului mielomului multiplu este Prednisolonul în doza de 15-20 mg/zi, care micşorează osteoliza prin inhibarea factorului activator al celulelor osteoclastice. Prednisolonul are eficacitate şi în cazurile de hipercalcemie. Corticosteroizii în doze mari se utilizează ca metodă sinestătătoare de tratament, ce este foarte important pentru posibilitatea de a efectua tratament la pacienţii cu mielosupresie. Există regimul de tratament cu doze mari de dexametazon câte 20mg/m^2 per os în zilele 1-4, 9-12, 17-20, se repetă fiecare 35 zile. Acest preparat are efect citolitic şi asigură eficacitate la 25-30% de bolnavi.

Radioterapia locală este indicată:

- în toate cazurile de risc al fracturilor patologice, chiar şi în cazurile când sindromul algic lipseşte
- la focare localizate în oase şi ţesuturile moi
- în cazurile de radiculoalgii de compresie a rădăcinilor nervilor spinali de concreşterea tumorală.

Generalizarea procesului tumoral nu poate servi ca argument de a nu aplica radioterapie locală. În stadiile avansate și refractare la chimioterapie, la pacienții primar rezistenţi la chimioterapie radioterapia locală este unica opțiune curativă eficace. Doza sumară convențională la focar poate fi de până la 50 Gy.

Pentru combaterea şi prevenirea complicaţiilor provocate de sindromul patologiei proteice se efectuează plasmafereza până la normalizarea proteinei totale.

În combaterea hipercalcemiei şi osteodistrucţiei se folosesc bisfosfonatele: Bonefos (clodronat), Aredia (pamindronat), Bondronat (ibandronat), Fasomax (alendronat), Acidul zoledronic şi altele. Aceste medicamente inhibă activitatea celulelor osteoclastice şi procesul de osteoliză, diminuează osalgiile. Tratamentul cu bisfosfonate este de lungă durată şi poate fi efectuat în decurs de 2 ani. În scopul accelerării osteoreparaţiei în tratament se includ steroizii anabolici (Nerobol, Retabolil).

Tratamentul insuficienţei renale se efectuează în conformitate cu principiile generale de tratament al insuficienţei renale de altă geneză. Acestea includ dieta cu limitarea proteinelor la 0,5-1,0 g/kg/zi, folosirea lichidului în cantităţi mari, utilizarea diureticelor, Cofitolului, Lespenefrilului, preparatelor anabolice, enterosorbenților. Sunt indicate şedinţele repetate de plasmafereză cu evacuarea a câte 1-1,5 l de plasmă de 2-3 ori în săptămână, hemosorbţia, hemodializa în cazuri grave.

Tratamentul complicaţiilor infecţioase se efectuează conform principiilor generale ale tratamentului bolnavilor cu imunodeficit. Paralel cu tratamentul antibacterial se indică şi imunoglobulina.

Transfuzii de concentrat de eritrocite pot fi necesare pentru a lichida sindromul anemic care se reflectă negativ îndeosebi la persoanele în vârstă şi cele cu patologii ale sistemului cardiovascular.

În acest scop cu o eficacitate înaltă se utilizează eritropoetinele recombinate. După finalizarea tratamentului iniţial expus se efectuează tratamentul de menţinere în decurs de 2 ani după schemele MP sau CP în regim intensiv.

Selectarea terapiei în cazul MM recidivant sau refractar este în funcţie de mai mulţi parametri, cum ar fi vârsta, scorul de performanţă, comorbidităţile, eficacitatea şi tolerabilitatea tratamentului anterior, numărul de linii terapeutice anterioare, opţiunile curative disponibile şi intervalul de timp de la ultimul datament. Pot fi utilizate: Daratumumab, Daratumumab + Bortezomib + Dexametazon, Daratumumab + Lenalidomida + Dexametazon, Pomalidomida + Dexametazon, Pomalidomida + Bortezomib + Dexametazon, Elotuzimab + Lenalidomida + Dexametazon, Carfilzomib + Lenalidomida + Dexametazon, Ixazomib + Lenalidomida + Dexametazon, Panobinosfat + Bortezomib + Dexametazon.

La pacienţii tineri poate fi efectuat al doilea TACS, dacă pacientul a răspuns bine la transplantul precedent şi a avut o supravieţuire fără progresie de peste 24 luni.

Tratamentul plasmocitomului (mielomului) solitar include radioterapia locală în doza 45-50Gy. La posibilitate 3 cicluri de polichimioterapie + radioterapie locală + 3 cicluri de polichimioterapie. Ciclurile de polichimioterapie pot fi efectuate după scheme CHOP, COP, VAD.

Prognosticul. Evoluţia mielomului multiplu este variabilă. După stabilirea diagnosticului, evoluţia depinde de răspunsul la tratament. Supravieţuirea bolnavilor netrataţi este în jur de 7 luni. Sub tratament, supravieţuirea medie constituie 30 de luni, cu variaţii de la câteva luni până la 10-15 ani. Prognosticul bolii este nefavorabil. În prezent se poate vorbi de vindecare numai în plasmocitomul solitar, tratat radical. În celelalte cazuri evoluţia are un sfârşit letal.

Bibliografie

27. Bird J.M., Owen R.G., D'Sa S. et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. In: British Journal of Haematology. 2011, 154, pp. 32-75.
28. Chou T. Multiple Myeloma: Recent Progress in Diagnosis and Treatment. In: J Clin Exp Hematopathol. 2012, 52 (3), pp. 149-159.
29. Corcimaru I. Mielomul multiplu. In: Corcimaru I. "Hematologie". Chişinău: Centrul Editorial – Poligrafic Medicina, 2007, pp. 81-93.
30. Densmore J.J., Williams M.E. Lymphoproliferative diseases. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing, 2005, pp. 265-272.
31. Eslick R., Talaulikar D. Multiple myeloma: From diagnosis to treatment. In: Australian family physician. 2013, 42 (10), pp. 684-688.
32. Filonzi G., Mancuso K., Zamagni E. et al. A Comparison of Different Staging Systems for Multiple Myeloma: Can the MRI Pattern Play a Prognostic Role? In: AJR. 2017, 209, pp. 152–158.
33. Gerecke C., Fuhrmann S., Strifler S. et al. The diagnosis and treatment of multiple myeloma. In: Dtsch Arztebl Int. 2016, 113, pp. 470–476.

34. Kyle R.A., Steensma D.P. History of multiple myeloma. In: Recent Results Cancer Res. 2011, 83, pp. 3-23.

35. Moreau P., San Miguel J., Ludwig H. et al. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: Annals of Oncology. 2013, 21 (5), v. 155-157.

36. O'Donnell E.K., Raje N.S. Myeloma Bone Disease: Pathogenesis and Treatment. In: Clinical Advances in Hematology & Oncology. 2017, 15 (4 l), pp. 285-295.

37. Palumbo A., Sezer O., Kyle R. et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem

38. cell transplantation. In: Leukemia. Macmillan Publishers Limited, 2009, pp. 1-15.

39. San-Miguel J., Joan Blade J. Multiple myeloma. In: Hoffbrand V. et al. Postgraduate *Haematology. Seventh Edition.* Wiley Blackwell, 2016, pp. 537-561.